

THESIS

MUNICH

1968

**Chemische und biologische
Untersuchungen des
Schwangerenserums auf 3, 4, 1, ?
Oxytocinase zur Klärung der
Placentainsuffizienz**

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

Eberhard Brandl

AUS DER II. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. R. Fikentscher

CHEMISCHE UND BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN DES SCHWANGEN-
RENSERUMS AUF 3, 4, 1, ? OXYTOCINASE ZUR KLÄRUNG DER
PLACENTAINSUFFIZIENZ

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eberhard Brandl
aus Amberg

München 1968

AUS DER II. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. R. Fikentscher

CHEMISCHE UND BIOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN DES SCHWANG-
RENSERUMS AUF 3, 4, 1, ? OXYTOCINASE ZUR KLÄRUNG DER
PLACENTAINSUFFIZIENZ

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eberhard Brandl
aus Amberg

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. K. Semm

Mitberichterstatter : Prof. Dr. R. Fikentscher

Dekan : Prof. Dr. F. Holle

Tag der mündlichen Prüfung : 2.4.1968

Meinen sehr verehrten Herren Lehrern bin ich zu großem Dank verpflichtet. Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. K. SEMM, Oberarzt an der II. Frauenklinik der Universität München, für die Überlassung des Themas zu dieser Arbeit und dafür, daß er mich bei ihrer Ausführung hilfreich, mit Rat und Tat unterstützte. Mein weiterer Dank gilt dem Direktor der II. Frauenklinik der Universität München, Herrn Prof. Dr. R. FIKENTSCHER für die Überlassung eines Arbeitsplatzes sowie die Förderung an seiner Klinik.

INHALT	Seite
I. ALLGEMEINE BEDEUTUNG DER SCHWANGERSCHAFTSÜBERWACHUNG FÜR MUTTER UND KIND	4 - 7
II. DIE PLACENTAINSUFFIZIENZ	8 - 18
Definition, Bedeutung und Pathophysiologie	8
Übersicht über die wichtigsten diagnostischen Methoden	11
III. OXYTOCIN-OXYTOCINASE	19 - 29
Oxytocin	19
Oxytocinase	23
Chemie der 3, 4, 1, ? -Serumoxytocinase	25
Bildungsstätte der Serumoxytocinase	26
Methoden zur Bestimmung der Serumoxytocinase-Aktivität	27
Geburtshilfliche Bedeutung der Serumoxytocinase	28
IV. EIGENE VERSUCHE	30 - 53
Chemische Methode	31
Ergebnisse der chemischen Methode	35
Biologische Methode	41
Kurvenbeispiele der Uteruskontraktionen	43
Auswertung der biologischen Messungen	48
V. DARSTELLUNG DER FÄLLE	54 - 81
VI. DISKUSSION DER EINZELNEN FÄLLE IM ZUSAMMENHANG MIT DEN GEFUNDENEN 3, 4, 1, ? - SERUM-OXYTOCINASE-AKTIVITÄTSWERTEN	82 - 90

VII.	ZUSAMMENFASSUNG	91 - 93
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	94 - 102

ALLGEMEINE BEDEUTUNG DER SCHWANGERSCHAFTSÜBERWACHUNG FÜR MUTTER UND KIND

Ist bei einer Frau die Diagnose Schwangerschaft gestellt, dann läßt es sich bei dem heutigen Stand des Wissens und den prophylaktischen Möglichkeiten der Gesundheitsführung in der Gravidität nicht mehr vertreten, einfach vertrauensseelig auf die Entbindung zu warten. Schon seit Jahrzehnten verlangen führende Gynäkologen (DÖDERLEIN (6) u.a.) eine systematische ärztliche Schwangerschaftsüberwachung und Schwangerenfürsorge, weil nur auf diesem Wege die bei uns noch immer relativ hoch liegende mütterliche und kindliche perinatale Morbidität und Mortalität gesenkt werden kann. Im Normalfall sollte eine Schwangere während der ersten sieben Monate alle vier Wochen, von da an alle 14 Tage (PSCHYREMBEL (31)) entweder in die Sprechstunde ihres Hausarztes oder zur Schwangerenberatung in eine klinische Ambulanz kommen. Der Laie, der sich manchmal schon mit der Schwangerschaftsdiagnose, der Errechnung des vermutlichen Niederkunftstermins und den daraus arbeitsrechtlich resultierenden Konsequenzen zufrieden gibt, kann schwer ermessen, von welcher entscheidenden Bedeutung rechtzeitig durchgeführte anamnestiche Erhebungen und präzise Fixierungen von Schwangerschaftsbefunden für Mutter und Kind letztlich sein können. Blutgruppen- und Rh-Faktorenbestimmungen beider Elternteile, gegebenenfalls Antikörper-Titerbestimmungen, in regelmäßigen Zeitabständen durchgeführte allgemeine Blut- und Harnuntersuchungen (Diabetesfahndung!), Unterrichtung in der allgemeinen Gesundheitsführung und in der speziellen Körperpflege (Schwangerschaftsgymnastik, Brustpflege) sollten als unabdingbare Postulate gelten. Wie folgenschwer fehlerhaftes Verhalten gerade in den ersten, für die Organogenese so entscheidenden Schwangerschaftsmonaten sein kann, mußte so rasch wie möglich allgemeines Wissensgut werden.

Was heute im Sinne der allgemeinen Schwangerenfürsorge gefordert werden muß, gilt natürlich erst recht im Falle des Vorliegens pathologischer Erscheinungen. Die sogenannten "physiologischen Schwangerschaftsbeschwerden" der ersten Monate (SOMMER (50)) in Form von Appetitmangel, Übelkeit, Brechreiz, zunehmender Müdigkeit etc., haben derart fließende Übergänge zur echten und vielfach gar nicht mehr harmlosen Hyperemesis gravidarum, daß sie nur durch gewissenhafte ärztliche Überprüfung rechtzeitig erfaßt und korrigiert werden können. Der Behandlungsbogen spannt sich hier von der psychischen Führung in Form eines aufklärenden und beruhigenden ärztlichen Gesprächs (HELBING (11)) über den manchmal so segensreichen Milieuwechsel bis zur exakten klinisch durchgeführten Infusionstherapie (PSCHYREMBEL (32)). NOACK (29) weist darauf hin, daß die Hyperemesis, wenn sie nicht behandelt wird, in erhöhtem Maße durch Störungen des maternalen Stoffwechsels zu Mißbildungen der Frucht führen kann. So empfiehlt der Autor eine gezielt medikamentöse Behandlung; aber gerade in jüngster Zeit haben uns die Thalidomid-Mißbildungen eindrucksvoll demonstriert, wie gefährlich eine großzügige oder gar leichtfertig unkontrollierte medikamentöse Therapie von Schwangerschaftsbeschwerden besonders in den ersten Monaten der Gravidität sein kann. Sicher gibt es noch viele ähnlich schädlich wirkende Substanzen und Verhaltensfehler. KAUFMANN (19) hat unlängst eine gestraffte Übersicht über Medikamente zusammengestellt, die während der Schwangerschaft und in der Neugeborenenzeit das Kind schädigen können. Damit ist ein Anfang gemacht und eine Arbeitshypothese gestellt, der noch viel Forschungsarbeit gewidmet werden muß. Auf die Mannigfaltigkeit der pränatalen Schädigungen soll hier nicht weiter eingegangen werden; sie sind ausführlich bei MARTIUS (26) beschrieben.

Besondere Bedeutung kommt aber auch der klinischen Betreuung gegen Ende der Schwangerschaft und nicht zuletzt der klinischen Entbindung zu. Statistische Erhebungen demonstrieren eindeutig, daß die Häufigkeit der Klinikentbindungen im umgekehrt proportionalen Verhältnis zur Müttersterblichkeit steht. In den USA und in Neuseeland, Ländern mit fast 100% Klinikentbindungen hat die Müttersterblichkeit mit 0,03% bzw. 0,04% den niedrigsten Wert erreicht (SOMMER (50)).

Die Erfolge im Kampf gegen perinatale Kindersterblichkeit liegen sicherlich auf der gleichen Ebene. So konnte in der Bundesrepublik Deutschland z.B. die perinatale Sterblichkeit von 5,53% im Jahre 1950 auf 2,38% im Jahre 1965 gesenkt werden (MEDICAL TRIBUNE (52)). Sicherlich ein schöner Erfolg, doch wird man sich mit diesem Resultat noch nicht zufrieden geben dürfen. Manche Länder, auch in Europa, haben uns in dieser Hinsicht noch einiges voraus. Es gilt, Wege zur Verbesserung zu suchen.

Eine Hauptrolle bei jeder Diagnose und Therapie am Ende der Gravidität spielt die Placentabeurteilung. Die Suffizienz der Placenta, von der schließlich der fetomaternaler Stoffaustausch abhängt, ist zweifellos von höchster Bedeutung für das Kind. Bedenkt man, daß die Placenta bis zur vierzigsten Schwangerschaftswoche noch einem ständigen Wachstum und Umbau unterliegt (SCHREINER (36)), so ist es nicht verwunderlich, wenn gerade noch kurz vor dem errechneten Entbindungstermin Komplikationen auftreten. Im Vordergrund steht hier die defizitäre foetale Versorgung des Kindes, die zur Hypoxaemie, Acidose und schließlich zum Absterben oder zumindest zur Schädigung des Foeten führen kann.

Im Rahmen der zahlreichen Arbeiten von Herrn Prof. Dr. K. SEMM, Oberarzt an der II. Frauenklinik der Universität München, über das umfangreiche Gebiet der Oxytocinasen, soll mit dieser Arbeit ein weiterer Beitrag zur Frage der Placentainsuffizienzbeurteilung an Hand der 3, 4, 1, ? - Serumoxytocinase-messung geleistet werden.

DIE PLACENTAINSUFFIZIENZ

1. Definition, Bedeutung und Pathophysiologie

Hält man sich die Veröffentlichungen von TOWNSEND (54) vor Augen, in denen er von 7500 untersuchten Totgeburten 12% auf "Placentainsuffizienz und Blutungen" zurückführt, leuchtet ein, daß sich gerade in letzter Zeit immer mehr Forscher bemühen, mehr über die Placentainsuffizienz zu erfahren, um sie frühzeitig erkennen zu lernen und danach die foetale Situation zu beurteilen.

Allein bei der Definition der Insuffizienz treten schon Schwierigkeiten auf. SCHREINER (36) hält drei Faktoren für den fetomaternalen Stoffaustausch, auf den es letztlich ankommt, für hauptsächlich:

- "a) Ausdehnung und Beschaffenheit der placentaren Austauschfläche,
- b) Durchblutung des intervillösen Raumes und der foetalen Zottengefäße und
- c) Aktivität der Placentamembran respektive der placentaren Zelle."

Da hier sowohl Faktoren von Seiten der Mutter, wie von der Placenta, als Organ gesehen, als auch von Seiten des Foeten mitspielen, ist die Prognose einer Insuffizienz ebenso schwierig wie die Beurteilung, ob es sich um eine totale Organinsuffizienz oder "nur" um eine partielle Funktionsstörung handelt. Im allgemeinen wird die Placentainsuffizienz heute als ein Zustand definiert, in dem auf Grund einer pathologischen Funktionsbeschränkung der Placenta die Versorgung des Kindes mit dem für die Ernährung notwendigen Stoffen nicht mehr ausreichen aufrecht erhalten ist (KUBLI (20)). HÖRMANN und LEMTIS (14)

identifizieren sie mit dem Unvermögen, den Mindestanforderungen des Foeten nachzukommen. GRUENWALD (10) differenziert nach dem chronologischen Ablauf und der Wirkung auf das Kind drei Formen der placentaren Dysfunktion: "Die chronische, die subakute und die akute Dysfunktion". Diese drei Formen können allerdings fließend ineinander übergehen und lassen sich pathophysiologisch etwa so einteilen: Während bei chronischen Placentainsuffizienz eine intrauterine Mangelerkrankung vorliegt, die das ganze Wachstum des Foeten betrifft, sind bei der subakuten Kinder mit normalen Längenmaßen, aber mit unterentwickeltem Fettgewebe zu beobachten. Die akute Placentainsuffizienz, wie wir sie z.B. bei einer vorzeitigen Placentalösung haben, hat auf Grund einer globalen Beeinträchtigung des fetomaternalen Stoffaustausches die intrauterine Asphyxie als foetales Krankheitsbild zur Folge. Fließende Übergänge sind deshalb schon leicht verständlich, weil sich aus einer chronischen Dysfunktion, bei der meist der Gas- und Wasserstoffionenaustausch noch intakt ist, leicht eine akute globale Placentainsuffizienz mit folgender tödlicher intrauteriner Asphyxie ergeben kann. Welche Bedeutung diesem Krankheitsbild zukommt, zeigt MARTIUS (27), wenn er berichtet, daß 36,2% aller perinatalen und sogar 54,8% aller pränatalen Todesfälle seiner Untersuchungsreihe eine Hypoxie als Ursache haben.

Eine besondere Bedeutung innerhalb der Placentainsuffizienz messen HÖRMANN und LEMTIS (13) der relativen Organinsuffizienz in Form einer funktionellen Placentastörung bei. Abgesehen von den Störungen, die aus einer quantitativ und qualitativ unterentwickelten Placenta resultieren erweist sich hier die übertragene Schwangerschaft und der Übertragungstod als eindrucksvolles Bei-

spiel. Die Autoren gehen davon aus, daß in der zweiten Schwangerschaftshälfte der Impuls für das Wachstum der Placenta vom Foeten kommt - vorher war es umgekehrt - und die Placenta, ständig etwas nachhinkend, den wachsenden Anforderungen des Foeten durch Steigerung der Stoffwechselkapazität nachkommen muß. Am Ende der Schwangerschaft hat eine gesunde Placenta die größte Stoffwechselkapazität. Diese wiederum kann nicht mehr gesteigert und Überboten werden. Somit kommt der Mutterkuchen bei einer echten Übertragung zu einer Differenz zwischen foetalem Soll und placentarem Haben, da ja der Foet bei der echten Übertragung sich noch weiter entwickelt hat. Diese Diskrepanz, als relative Insuffizienz der Placenta bezeichnet, kann relativ schnell zum intrauterinen Exitus führen. Einleuchtend ist die Vorstellung, daß eine Drosselung des Stoffwechsels bei normal starkem Wachstumsimpuls zunächst zu einem langsameren Stoffanbau im Foeten führt. Das Wachstum ist aus dem Regelschema geworfen, es resultiert das Bild eines exsikkotischen, Übertragenen Kindes. Diese gegenseitige Foet-Placenta-Beeinflussung führt dann nicht selten als circulus vitiosus zum Tod.

Allein eine Übertragung zu erkennen ist sehr schwierig. Tragzeitberechnungen sind schon durch den Umstand recht ungenau, daß die Angaben in den häufigsten Fällen nur post menstruationem gegeben werden können. Hingegen liesse sich eine genaue Diagnose nur bei Fällen stellen, bei denen die Basaltemperaturen des Konzeptionsmonats bekannt sind, wenn also post ovulationem ausgegangen wird (DÖRING (7)).

Um aber auch bei ungenauen Anamnesemöglichkeiten und bei eventuellen sonstigen pathologischen Gegebenheiten eine

Aussage über die Placentasuffizienz machen zu können, wurden schon die verschiedensten diagnostischen Methoden entwickelt.

2. Übersicht über die wichtigsten diagnostischen Methoden

Wie schon angedeutet, beruhen die Versuche auf den mannigfaltigsten Überlegungen und Methoden einen foetalen Gefahrenzustand zu erkennen, der ja meist auf eine Placentainsuffizienz zurückgeführt wird. Aus der Vielzahl ergibt sich praktisch automatisch, daß keine Methode allein befriedigt. Die Forschung erweist sich deshalb schon als so schwierig, da die beim Menschen vorkommenden pathologischen Placentaverhältnisse im Tierversuch außerordentlich schwer zu imitieren sind (KUBLI (20)). Berücksichtigt man die bekanntesten Methoden, so lassen sie sich grob in drei Gruppen einteilen:

- a) Methoden, die Veränderungen direkt am Foeten registrieren,
- b) Methoden, durch die Veränderungen an der Placenta direkt festgestellt werden,
- c) Methoden, bei denen versucht wird über die Mutter die Situation des Kindes zu erkennen.

Zu der ersten Gruppe zählt der von HELLMANN (12) und Mitarbeitern entwickelte Atropin-Test. Eine Atropingabe bei der Mutter bewirkt beim Foeten einen Frequenzanstieg der Herztöne. Der Intervall zwischen Atropingabe und Beginn der ansteigenden Herztöne soll Aufschluß geben über den Suffizienzstatus der Placenta. Neben der Notwendigkeit, diese Messungen über einen Computer vorzunehmen, was ja in den wenigsten Kliniken möglich sein dürfte, wäre gegen diese Methode einzuwenden, daß es

schwer sein dürfte, zwischen gewöhnlich vorkommenden und provozierten Herztonalterationen feine Unterschiede zu machen.

Ebenfalls auf der Beurteilung der Herzfrequenzalteration beruht die Methode, die Sauerstoffversorgung des Foeten kurzfristig zu drosseln und an der jeweiligen Reaktion die Reservekapazität der Placenta zu messen. Hier stellt sich aber die Frage, ob man einen Zustand, den man ja an und für sich vermeiden will, - wenn auch nur für kurze Zeit - künstlich herbeiführen soll.

Zu diesen Methoden, die eine pathologische Veränderung am Foeten selbst feststellen, muß man auch die Mikroblutuntersuchung nach SALING (34) rechnen. Zwar ist diese Untersuchung nicht praenatal durchführbar, da durch eine vorherige Blasensprengung die Geburt schon eingeleitet sein muß, aber der Wert für die Erkennung einer intrapartalen Asphyxie durch diese Methode ist nicht hoch genug einzuschätzen. Besonders erwähnenswert erscheint bei diesem Verfahren, daß die Messung in kürzester Zeit gemacht werden kann und der Arzt nicht einer Wartezeit der Ungewissheit ausgesetzt ist. Nähere Beschreibung der Methode siehe SALING (35), PSCHYREMBEL (33), KUBLI (22) u.a. Der Vollständigkeit halber sei hier nur erwähnt, daß der Autor die Amnioskopie nicht als Diagnosemittel benützt, um eine pathologische Placentaveränderung direkt zu erkennen, sondern eine pathologische Fruchtwasserveränderung, wie Grünfärbung oder Mekoniumabgang als Indikation zur Einleitung (s.o.) der Geburt nimmt, der anschließend eine Mikroblutuntersuchung folgen muß.

Mit direkten Placentauntersuchungen versuchte ALVAREZ (1) morphologische Placentaveränderungen festzustellen. Durch

transabdominale Aspirationsbiopsien ist es ihm möglich, eventuelle Pathologien des Mutterkuchens festzustellen. Freilich ist diese Methode nur möglich, wenn die Placenta an der Uterusvorderwand haftet. Weiterhin erscheint es noch sehr fragwürdig, ob man bei dem meist heterogen verlaufenden morphologischen Bild einer Placentainsuffizienz aus der Beurteilung eines eben zufällig gewählten Teiles eine Gesamtaussage treffen kann. Trifft man doch gerade bei der postpartalen Placentabiopsie oft nur partiell Infarktknötchen an.

Bevor nun die Gruppe der Methoden besprochen wird, in denen der Zustand des Foeten über bei der Mutter gefundene Ergebnisse beurteilt wird, soll noch kurz die Erkennung der intrauterinen Mangelernährung gestreift werden. Man versucht eine geminderte Transportkapazität der Placenta an Hand fehlender Gewichtszunahme oder gar an Gewichtsabnahme, sowie Abnehmen des Bauchumfanges in Verbindung mit Palpations- und Röntgenbefunden zu beurteilen. Die Palpation kann eventuell Anhaltspunkte über die Fruchtwassermenge geben und die röntgenologische Untersuchung über die Lage und Größe des Kindes. Aber gerade die Gewichtskontrolle und Bauchumfangsmessung unterliegen doch einigen Schwankungen, die durch gelegentlich auftretende Obstipation und Blähung, sowie Ungenauigkeiten in der Messung bedingt sind. Röntgenologische Untersuchungen fallen auch schon für laufende Kontrollen aus, da die Strahlenbelastung doch ein zu großes Risiko für das Kind und die Ovarien der Mutter bedeuten würde.

Die Entdeckung und Erforschung einer Vielzahl von im menschlichen Organismus ablaufenden hormonellen und fermentativen Reaktionen bedeuten ohne Zweifel eine der

größten Leistungen, die die wissenschaftliche Medizin in unserem Jahrhundert vollbringen konnte. So ist es auch gar nicht verwunderlich, daß gerade auf hormoneller und fermentativ-enzymatischer Grundlage viele Methoden gesucht wurden, den foetalen Zustand, bzw. die Placentainsuffizienz auf diese Weise zu erkennen. Bis auf eine Ausnahme, die vorweg besprochen wird, beruhen alle Untersuchungen, bei denen das Kind über die Mutter gesehen werden soll, auf Hormon- und Enzymmessungen.

Der Vollständigkeit wegen sei hier kurz die Vaginalzytologie erwähnt. Sie soll Aufschluß geben über eine eventuell veränderte Hormonproduktion, die sich in den vaginalen Epithelzellen widerspiegelt. Die Methode ist nicht nur sehr umstritten, sondern bringt infolge häufiger vaginaler Infektion oft unbrauchbare Abstriche und somit geringere Chancen einer Beurteilungsmöglichkeit.

Die bekannteste Hormonmessung beruht darauf, die Oestrogenausscheidung im Urin der Mutter zu registrieren. Die Oestrogene, sowie das Progesteron und seine Abkömmlinge sind die bedeutendsten Hormone, die in der Spätschwangerschaft aus dem Placentarstoffwechsel resultieren. CASSMER (4) konnte dann vor allem zeigen, daß den Oestrogenen wesentlich mehr Bedeutung zukommt als den Progesteronmetaboliten, wie z.B. dem Pregnandiol. SIMMER (49) und Mitarbeiter konnten inzwischen klären, warum intrauterine Störungen sehr rasch die mütterliche Oestrogenausscheidung verändern: Da der Foet selbst aktiv an der Synthetisierung und dem Metabolismus der in der Gravidität gebildeten Oestrogene mitwirkt, ist die Placenta nicht allein dafür verantwortlich. Die Oestrogenausscheidung spiegelt somit den Funktionszustand der fetoplacentaren Einheit. Für die quantitative Messung der Hormone

ist in diesem Zusammenhang wohl am wichtigsten das Oestriol. Nähere Beschreibung dieser Methode siehe KUBLI (21) u.a. Der größte Vorteil dieser Methode liegt darin, daß sie viel erprobt ist und die jeweiligen Autoren gute Ergebnisse über die Erkennung von placentaren Gefahrenzuständen berichten konnten. Als Nachteil soll hier angeführt werden, daß die Methode langwierig ist, da zuerst der Urin von 24 Stunden gesammelt werden muß und somit eine dringliche Situation mit dieser Methode nicht schnell genug beurteilt werden kann.

Die Versuche an Hand von Oestrogenmessungen im Plasma der Mutter Aussagen über den placentaren Zustand zu treffen, haben noch wenig Bedeutung. Das größte Hindernis dieser Methode dürfte sein, daß die im Blut vorkommenden Oestrogenmengen sehr gering sind und sich bei deren Nachweis auch andere Blutssubstanzen störend bemerkbar machen.

Den Enzymmessungen gingen mannigfaltige Placentauntersuchungen voraus. So untersuchte STARK und OWEIS (51) pathologisch veränderte und normale Placenten auf die Transaminasen 2, 6, 1, 1 - Glutaminoxalessigsäure-Transaminase und 2, 6, 1, 2 - Glutaminbrenztraubensäure-Transaminase und die Dehydrogenasen 1, 1, 1, 28 - Milchsäuredehydrogenase (LHD) und die 1, 1, 1, 27 - Milchsäuredehydrogenase (MDH). (Systematische Einteilung der Enzyme nach SEMM (37)). Aufschlußreiche Unterschiede konnten dabei nicht gefunden werden. ICHALLOTIS und LAMBRINOPOULOS (15) versuchten wie SEMM (43 a) das Gewicht des Mutterkuchens in eine Korrelation zum Serumoxytocinasespiegel zu setzen. Differenzen und Korrelationen, die sich daraus ergeben haben, zeigten keine statistische Signifikanz, woraus die Autoren folgerten, daß es keine echte Abhängigkeit der 3, 4, 1, ? - Serumoxytocinase - Konzentration im Serum von der jeweiligen Placentagröße gibt. CSÖMÖR und Mitarbeiter (5) be-

obachteteten bei Übertragungen häufig anaemische Infarkte und Sklerosierung der Placentagefäße. Bei derartigen Fruchtorganismusveränderungen stellten sie oft ein Ansteigen der 2, 6, 1, 1 - SGOT - Enzymspiegelaktivität fest. Daß bei Übertragungen das Blutplasma der Mütter über ein gesteigertes Oxytocinabbauvermögen verfügt erklären die Autoren mit pathologisch veränderten enzymatischen Prozessen (auf diese Beobachtung wird später nochmals eingegangen). Ebenfalls die 2, 6, 1, 1.- SGOT-Aktivität untersuchten JACINA und Mitarbeiter (16). Fotokolorimetrisch wurde die Aktivität während der Austreibungsperiode im Serum der Frau sowie im Nabelarterien- und Nabelvenenblut des Neugeborenen gemessen. Die Autoren glauben durch die arteriovenösen Unterschiede feststellen zu können, daß die Transaminasen im foetalen Blutkreislauf vorwiegend foetaler Herkunft sind. All diese Versuche haben aber noch keine Aussagebedeutung für den foetalen und placentaren Zustand erreicht.

Auf der Vorstellung, daß bei einer Denaturierung von placentarem Gewebe - vergleichbar mit Vorgängen anderer Organnekrosen - placentare Enzyme in das mütterliche Blut ausgeschwemmt werden und dort ein Ansteigen der Serumaktivität dieser Enzyme hervorrufen, beruhen Methoden des Enzymnachweises, die auf placentare Nekrobiosen schließen lassen. KUBLI (23) wie LITTLE (24) haben eine Erhöhung der 1, 1, 1, 28 - LDH im mütterlichen Serum, dem Schweregrad der Toxicosen entsprechend festgestellt. Ob dieser Serumenzymaktivitätsanstieg aber wirklich placentaren Ursprungs ist, konnte noch nicht bewiesen werden, wodurch auch diese Methode für die Diagnose einer Placentainsuffizienz zunächst umstritten bleibt.

WILKIN (64) nützt die Beobachtung, daß die Aktivität der 3, 4, 1, 1 - Leuzinaminopeptidase (LAP) dem Stand der

Gravidität entsprechend im mütterlichen Serum ansteigt. Würde die Aktivität abfallen, so der Autor, müßte dies einer verminderten Funktion der Placenta entsprechen. WILKIN glaubt nun mit dieser Methode eine diagnostische Möglichkeit gefunden zu haben, die placentare Insuffizienz zu erkennen. Fragwürdig bleibt dabei nur der Zusammenhang, da es noch nicht bewiesen ist, daß die Placenta der Bildungsort der 3, 4, 1, 1 - LAP ist.

SEMM und BERHARD (46) versuchten den Normalwert der Serum-Oxytocinase-Aktivität im Schwangerenserum mit Hilfe einer chemischen Bestimmungsmethode festzulegen. Sie stellten Summenkurven aus einer großen Zahl von Einzelbestimmungen jeweils desselben Schwangerschaftsbildes auf. Auffallend ist die mit dem zunehmenden Alter der Schwangeren parallel verlaufende größere Streuung der Einzelkurven. Weiterhin berichten die Autoren, daß bei Schwangerschaftsgestosen die Serumoxytocinasewerte deutlich erniedrigt sind. Aus diesen Beobachtungen läßt sich doch der Schluß ziehen, daß sich die Placentafunktion in gewissem Maße in der Serumoxytocinaseaktivität widerspiegelt.

Erst jüngst erschien eine Arbeit BABUNA und YENEN (2), die versucht auf Grund laufender Messungen der 3, 4, 1, ? - Serumoxytocinase eine Aussage über die placentare Suffizienz zu treffen. Dieses Enzym steigt in der Normalschwangerschaft dem Grad der Schwangerschaft entsprechend - vom 16. Tag post conceptionem an nachweisbar - bis zum Beginn des 10. Monats an und hält ab da bis zum Geburtstermin diese Höhe (SEMM (38)). BABUNA zieht bei eventuellem Abfallen Rückschlüsse auf die Placentasuffizienz bzw. Insuffizienz. Allein der Bericht der beiden Autoren erregt einigen Zweifel. Einerseits ist die modifizierte chemische Methode noch nicht durch Paralleluntersuchungen

untermauert, andererseits erweckt die Meldung von Lebendentbindungen am 308., 311., 313. und 315. Tag an sich schon gewisse Skepsis. Allein diese Arbeitshypothetik, laufende Untersuchungen der Serumoxytocinaseaktivität zu machen, dürfte mehr Erfolg versprechen um Rückschlüsse auf eine placentare Insuffizienz ziehen zu können.

OXYTOCIN ± OXYTOCINASE

1. Oxytocin

Zu Beginn dieses Jahrhunderts wurde erstmals die uterus-kontrahierende Wirkung von Hypophysenhinterlappenextrakten entdeckt. Hierauf folgten jahrzehntelange Versuche, bis es LIVERMOOR und DU VIGNEAUD (25) 1949 gelang, reines Oxytocin zu isolieren. 1953 schließlich waren es unabhängig voneinander TUPPY und Mitarbeiter (55) in Europa und in Amerika DU VIGNEAUD und Mitarbeiter (57), die die Struktur des Oxytocins aufklären konnten. Die Forschungen gingen aber weiter und heute hat man erkannt, daß die Hypophyse nicht die Bildungsstätte der sogenannten Hypophysenhinterlappenhormone ist, sondern nur eine Speicherungsfunktion innehat. Der Bildungsort des Oxytocins wird jetzt im Hypothalamus, genauer gesagt in den Nuclei supraoptici und Nuclei paraventriculares gesehen. Oxytocin ist keineswegs ein Hormon, das nur während der Schwangerschaft auftritt, vielmehr konnte diese hypothalamische Neurosekretion schon bei Foeten einer Scheitel-Fersenlänge von 20 cm nachgewiesen werden (WAIDL und SEMM (58)). Man kann heute auf Grund sorgfältiger Untersuchungen annehmen, daß das Oxytocin im Blut in einer Größenordnung von 10^{-6} i.E./ml kreist, während der Austreibungsperiode aber um das 5 - 10fache vermehrt auftritt (aus SEMM (40)).

Der heutige Stand der Oxytocinforschung ergibt folgendes: Aus einem Gewebe des Hypophysenhinterlappens kann man bei entsprechender Bearbeitung ein Proteid mit oxytocischer, vasopressorischer und adiuretischer Wirkung freisetzen. Weder durch Dialyse gegen Wasser, noch durch Ultrazentrifugieren, noch durch Kochsalzfällung im saueren Tampon bei pH 3,9 kann dieser Komplex aufgespalten werden. Erst durch Elektrodialyse, durch Fällern mit Trichloressigsäure und im Gegenstrom-Verteilungsverfahren mit Butanol/Trichloressigsäure wird dieser Komplex, auch Neurophysin ge-

nannt, in zwei Wirkungskomponenten zerlegt: a) oxytocisch und b) gekoppelt: vasopressorisch und antidiuretisch (SEMM (39)).

Hierbei muß erwähnt werden, daß es heute noch nicht geklärt ist, ob im menschlichen Blut das Oxytocin als Molekül allein, oder als Makromolekül in Verbindung mit Vasopressin, dem zweiten Hypophysenhinterlappenhormon vorkommt.

Chemisch gesehen ist das Oxytocin ein Oktapeptid, wobei fünf Aminosäuren, nämlich Cystin, Tyrosin, Isoleucin, Glutamin und Asparagin einen Ring bilden, und sich Prolin, Leucin und Glycinamid als lineare Gruppe an das Cystin anschließen.

Funktionell lassen sich vier Aussagen über das Oxytocin machen. Es bewirkt bei der Uterusmuskulatur eine Kontraktion, bei der Milchdrüse eine Expression, bei der Niere, je nach Dosis, (SEMM (40)) eine Hemmung oder Förderung der Diurese, und in den Blutgefäßen eine Drucksenkung.

Von großer Bedeutung in der Geburtshilfe ist der verschiedenartige Angriffspunkt des Oxytocins an dem histologisch gesehen einheitlichen Uterusmuskel. JUNG (18) konnte nachweisen, daß die bei dem quergestreiften Skelettmuskel bekanntlich nebeneinander funktionierenden Verkürzungssysteme auch für den menschlichen Uterusmuskel zutreffen. Das eine System reagiert auf Erregung mit kurzzeitiger Verkürzung und rascher Erschlaffung, das andere wird durch das Ruhepotential gesteuert und führt zu Tonusänderungen. So hat das Oxytocin auch eine membranauflockernde, depolarisierende Wirkung an der Ute-

rusmuskulzelle. In Anwesenheit von membranabdichtenden Substanzen, wie sie in Anästhetika vorkommen, verliert es allerdings seine schwellensenkende Wirkung (^xSEMM (41, 42)). So lassen sich gelegentlich auftretende Wehenschwächen und Atonien erklären, wenn höhere Dosen von Anästhetika gegeben wurden.

Die Uteruskontraktion, die die Austreibung bei dem Geburtsakt bewirkt, basiert wahrscheinlich auf einem Reiz der argyrophilen KEIFFER'schen Körperchen, der zum Hypothalamus geleitet wird und dort eine vermehrte Oxytocinausschüttung zur Folge hat (^xSEMM (40)).

Ähnlich ist auch der Vorgang der zur Expression der Milchdrüse führt. Der Mamillenreiz des saugenden Kindes bewirkt eine Erregung im afferenten nervösen Reflexschenkel. Der Erregungsweg führt dann über ungekreuzte Bahnen im Funiculus lateralis über das Tegmentum, den Subthalamus und die Peduncula mamillaria in den Hypothalamus. Dadurch wird die Neurohypophyse zu einer vermehrten Oxytocinausschüttung veranlaßt, was wiederum die Milchejektion bewirkt. Auch hier zeigt sich also ein neurohumoraler Weg (^xSEMM (41)).

Weiter ist bekannt, daß Oxytocin von der Niere ausgeschieden wird. Eine interessante Beobachtung ist es dabei, daß eine Mamutgabe von 16 i.E. Oxytocin pro Minute bei einer Graviden in der 34. Schwangerschaftswoche lediglich zu 1% die zugeführte Oxytocinmenge wieder mit dem Urin ausgeschieden wurde. Bei Nichtgraviden wurden unter gleichen Bedingungen immer etwa 20% im Urin wiedergefunden. Diese geringere Oxytocinausscheidung während der Schwangerschaft kann nicht in erster Linie auf ein Hormondefizit zurückgeführt werden, sondern beruht sicherlich auf dem potenzierten Oxytocinabbauvermögen durch die schwangerschaftsspezifische Serumoxytocinase.

Das Oxytocin hat aber auch einen ganz spezifischen Einfluß auf die Nierenfunktion. BERDE und CERLETTI (3) fanden im Rattenversuch eine zweiseitige Wirkung des Oxytocins auf die Wasserdurese: Einerseits verlängert es bei hoher Dosierung den Intervall zwischen dem peroralen Wasserstoß und der maximalen Harnausscheidung, wirkt also antidiuretisch, andererseits wird die gesamte Urinmenge während der erhöhten Diurese ausgeschieden, so wirkt es also auch diuretisch. Hieraus ergeben sich Konsequenzen, wenn bei schwerer Nephrotoxicose die Geburt durch Dauertropfinfusion eingeleitet werden soll (SEMM (41)).

Physiologische Oxytocinmengen nehmen auf den menschlichen Blutdruck keinen sichtlichen Einfluß. Dosierungen ab 2 i.E. zeitigen aber eine ausgesprochene cardiovascularäre Reaktion. Bei hohen intravenösen Gaben wurden erhebliche systolische Blutdrucksenkungen beobachtet, die einige Minuten anhalten können. Zurückgeführt wird diese Kreislaufsensation auf eine direkte Beeinflussung des Herzmuskels. SEMM (41) betont die weittragende Bedeutung dieser Erscheinung für die Geburtshilfe: Mit dem Anstieg des intraamniotischen Drucks, also dem Beginn der Wehentätigkeit, läuft ein Absinken des mütterlichen Blutdrucks parallel. Dadurch kommt es zu einer Einschränkung des utero-placentaren Kreislaufes. Durch die oxytocische Wirkung auf den Blutkreislauf wird der lokale Effekt aber potentiert, und so können dabei häufig beobachtete Herztonalterationen nach hohen Oxytocingaben auch auf den mütterlichen Blutdruckabfall zurückgeführt werden.

Das Oxytocin besitzt also geburtshilflich gesehen folgende wichtige Eigenschaften: Mit Hilfe einer Oxytocindauer-

tropfinfusion kann man den Uterus tonisieren und so die Geburt einleiten. Üblicherweise werden zuerst 4 i.E. eines synthetischen Oxytocins, wie Orasthin, Syntocinon u.a., oder dem desaminierten Oxytocin ODA in 500 ccm Glukoselösung bei 10 Tropfen pro Minute gegeben, die Konzentration kann bis auf 20 Tropfen und mehr gesteigert werden. Dieser Kontraktionswirkung bedient man sich ebenso um die Placentalösung zu beschleunigen und bei Blutungen post abortum und post partum. Auch bei Laktationsschwierigkeiten, wie Milchstauung und beginnender Mastitis z.B. verspricht die Hormonbehandlung Erfolg.

2. Oxytocinase

In den dreißiger Jahren fand FEKETE (8) erstmals bei in vitro-Versuchen am isolierten graviden Meerschweinchenuterus, daß das Oxytocin dem Serum Gravidar mens IX und X zugesetzt, in seiner Wirkung erheblich nachließ. Bei Normalseren konnte er diesen Effekt nicht nachweisen. In den weiteren Versuchen, bei denen sich auch nichtgravide Meerschweinchenuteri als genauso praktikabel erwiesen, zeigte er auf, daß die Kontraktionsauslösende Wirkung des zugeführten Oxytocins sich proportional der Schwangerschaftsdauer der Serumspenderin verminderte. Ein Jahrzehnt erst später befaßten sich WERLE und EFFKE-MANN (59) u.a. wieder mit dieser Beobachtung. In zahlreichen Experimenten am isolierten Meerschweinchenuterus fanden sie im Schwangerenserum ein mit der Gravidität gleichmäßig zunehmendes Oxytocin inaktivierendes Prinzip. Kurz nach Beginn der Schwangerschaft konnte es schon nachgewiesen werden, erreichte zur Zeit der Geburt sein Maximum und sank dann post partum etwa bis zur dritten Woche wieder ab. Dieses Ferment wurde

Oxytocinase genannt und konnte nur bei Menschen und beim Menschenaffen (*Macacus Rhesus*) im Schwangerenserum nachgewiesen werden.

In zahlreichen Arbeiten wurde nun aber auch berichtet, daß in verschiedensten Organgeweben unspezifische oxytocinabbauende Enzyme wirksam sind. JONES und SCHLAPP (17) fanden, daß Gewebeextrakte aus Leber, Milz, Niere, Muskel und Blut von Hunden, Katzen und Kaninchen im Stande sind, die pressorische und oxytocische Komponente des Hypophysenhinterlappenhormons herabzusetzen bzw. zu zerstören. Der Bericht von PAGE (30), daß auch Erythrozytenhaemolysate das Oxytocin inaktivieren, veranlaßte WERLE und SEMM (62) zu genauen Untersuchungen der im Gewebe vorkommenden oxytocininaktivierenden Prinzipie und zur Abgrenzung gegenüber der Serumoxytocinase. Es konnte nachgewiesen werden, daß das Enzym im Plasma der Erythrozyten freigelöst, nicht an das Stroma gebunden ist und die Membran nicht durchdringen kann. Schwangere wie Nichtschwangere, Mann wie Frau und Kind besitzen diese Erythrozytenoxytocinase in gleichem Maße. Mit Metallkomplexbildnern z.B. 8-Oxychinolin und Idranal III (Ae), die die Serumoxytocinase nachweisbar in ihrer Aktivität hemmen, konnte diese Wirkung bei den übrigen Gewebeoxytocinasen nicht erzielt werden. Somit ergab sich ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal zwischen der Serumoxytocinase und allen übrigen Oxytocin inaktivierenden Gewebeoxytocinasen.

Als eine Besonderheit berichtet SEMM (43) von Pflanzenextrakten, die in der Lage sind das menschliche Hypophysenhinterlappenhormon zu inaktivieren. Der Autor hat diese Gruppe der Phytooxytocinasen bei nicht weniger als 84 Extrakten verschiedener Pflanzen untersucht und führt so die weite Verbreitung dieses Enzyms im Pflanzenreich

deutlich vor Augen. Es zeichnet sich so die therapeutische Möglichkeit ab, das Oxytocin bei Schwangeren in vivo abzubauen um die Wirkung des Wehenhormons auszuschalten.

Chemie der 3, 4, 1, ? - Serumoxytocinase

WERLE und Mitarbeiter (60) veröffentlichten ihre Untersuchungen zur Chemie der Oxytocinase. Chemisch gesehen handelt es sich bei der 3, 4, 1, ? - Serumoxytocinase (eine genauere Einteilung kann erst gegeben werden, wenn die Spezifität völlig bestimmt ist) um ein schwangerschaftsspezifisches, hochmolekulares, thermolabiles Ferment mit dem Wirkungsoptimum zwischen pH 6,5 - 7,5. Wird die Oxytocinase mit Aceton und Äther getrocknet und wieder aufgelöst, so ist die Aktivität verschwunden. Wird dann Gluthadion und Cystein zugegeben, kehrt die Aktivität wieder zurück. Bei 10 Grad Celsius und unter sterilen Bedingungen und Sauerstoffabschluß ist das Ferment über längere Zeit haltbar. Längeres Kochen zerstört das Ferment irreversibel. Durch kurzfristiges Kochen inaktivierte Oxytocinase, läßt sich durch Cystein und Gluthadion wieder reaktivieren. WERLE und SEMM (62) berichten weiter, daß bei Elektrophoresen das Ferment im Bereich der Trennungslinie zwischen Albumin und Globulin erscheint, angelehnt an die α_1 - Globulinfraktion. TUPPY und NESVADBA (56) deklarierten die Oxytocinase als eine Aminopeptidase, da sie höchstwahrscheinlich den aminoständigen Aminosäurerest des Oxytocinmoleküls abspaltet. Sie fanden mit dem l-Cystin-di- β -naphthylamid offenbar ein spezifisches Substrat, das der Oxytocinase sehr wahrscheinlich die gleiche Brücke zur Spaltung bietet, wie sie im natürlichen Oxytocin vorliegt. Dieses Substrat wird auch von Aminopeptidasen unter Abspaltung

von β -Naphthylamin hydrolysiert. Im Schwangerenserum konnte gegenüber dem Normalserum eine bedeutend erhöhte Aminopeptidaseaktivität nachgewiesen werden.

Bildungsstätte der 3, 4, 1, ? - Serumoxytocinase

Das nur im Schwangerenserum der Frau und beim Menschenaffen beobachtete Vorkommen der Serumoxytocinase veranlaßte SEMM diesem Enzym eine Schwangerschaftsspezifität für Primaten erster Ordnung zuzuschreiben. So ist es nicht verwunderlich, daß sich die Suche nach seiner Bildungsstätte auf die Placenta, dieser Gattung konzentrierte, da sich die Placenta haemochorialis olliformis dieser genannten Individuen morphologisch und histologisch von der aller anderen Tiergattungen unterscheiden. Bereits PAGE (30) vermutete im Trophoblasten den Ursprung der Oxytocinase; daß die Serumoxytocinase nicht im foetalen Blut nachzuweisen war, erklärte der Autor mit der Größe des Proteinmoleküls, das die placentare Schranke nicht zu durchdringen vermag. Zahlreiche Untersuchungen zu diesem Fragenkomplex wurden von SEMM durchgeführt. 1962 gelang es ihm gemeinsam mit WAIDL (47) den placentaren Ursprung der Serumoxytocinase histochemisch sicher anzugeben. Genauer gesagt wird die Bildungsstätte des Enzyms im syncytialen Trophoblasten gesehen. Chelatbildner können bekanntlich die Serumoxytocinase hemmen und so konnte in vergleichenden Versuchen durch vorausgeschickte Hemmung dieses Enzym gegen andere in der Placenta vorkommende Enzyme abgegrenzt werden. Die Serumoxytocinaseaktivität verschwindet nicht sofort nach Ausstoßen der Nachgeburt, sondern kann noch einige Tage post partum nachgewiesen werden. Dies hängt mit der hochmolekularen Form des Ferments zusammen, das den Nierenfilter nicht passieren kann.

Zwar ist die Bildung der Serumoxytocinase abhängig von der Placenta, aber wie SEMM (38, 44) berichtet, keineswegs von dem Leben des Embryo. Wie Versuche bei Missed abortion zeigten, blieb die Aktivität der Serumoxytocinase in einigen Fällen nach Absterben der Frucht über lange Zeit gleich, oder sie fiel nur leicht ab gegenüber Werten, die vor Absterben des Kindes gefunden wurden. So glaubt SEMM bei fehlendem, der Norm entsprechendem, kontinuierlichem Anstieg die Diagnose: Missed abortion stellen zu können. Auch ICHALIOTIS und Mitarbeiter (15) glauben nicht, daß es an der Placenta als Bildungsort der Oxytocinase stichhaltige Zweifel gibt, obwohl sie, wie schon berichtet, keinen Zusammenhang zwischen Placentagewicht und Serumoxytocinaseproduktion finden konnten.

Methoden zur Bestimmung der Serumoxytocinaseaktivität

Zwei Methoden spielen heute die Hauptrolle bei der Bestimmung der Oxytocinaseaktivität.

TUPPY und NESVABDA (56) entwickelten eine chemische Methode, die auf der Erkenntnis aufbaut, daß aus dem l-Cystin-di- β -naphthylamid durch Aminopeptidasen, wozu ja auch die Serumoxytocinase gezählt wird, β -Naphthylamin abgespalten wird.

Die ältere Methode ist eine biologische Bestimmung der Serumoxytocinaseaktivität und erfolgt indirekt durch Messung des Abbaues einer bekannten, dem Serum zugesetzten Oxytocinmenge am isolierten Rattenuterus. Als man sich früher noch des Meerschweinchenuterus bediente, waren die Messungen sehr ungenau, da dieser auch auf Histamin sehr empfindlich reagierte. Später wurde die Methode oft verbessert, bis es SEMM (45) gelang, eine für biologische Messungen ungewöhnliche Genauigkeit von $\pm 5\%$ zu erreichen.

Geburtshilfliche Bedeutung der 3, 4, 1, ? - Serumoxytocinase

Wie schon in dem Kapitel "Diagnostische Methoden der Placentainsuffizienz" angedeutet, versuchten viele Forscher sich die Serumoxytocinasemessung in der Geburtshilfe nutzbar zu machen. Vor allem für die Beurteilung des Geburtsbeginns erhofften sich die meisten einen Hinweis. STIG MELANDER (53) fand wie viele andere am Ende jeder Schwangerschaft die höchsten Werte, konnte aber bei Wehenbeginn nicht den abrupten Abfall beobachten, den er erwartet hatte. FRANCESCHWELLI und LEONE (9) fanden am Geburtstermin eine Oxytocinaseaktivität von 6 - 8 mg Naphthylamin pro Stunde, stellten aber fest, daß bei einer Tragzeit über den 295. Tag post menstruationem die Werte zwischen 0 - 5 mg absanken. Je weiter der Tag der Probeentnahme über den errechneten Termin hinausging, so berichten die Autoren, desto niedriger waren die Werte. Sie führen die Abnahme der Oxytocinaseaktivität nach dem errechneten Termin auf eine verminderte Produktion von Seiten der Placenta zurück. Daß trotz verminderter Oxytocinaseaktivität im Serum bei gleichbleibender Oxytocinproduktion keine Wehen einsetzen, läßt sich auf verminderte Ansprechbarkeit der Uterusmuskulatur in Fällen von Übertragung zurückführen.

SEVELA und SKÁCEL (48) untersuchten die Oxytocinase vor der Geburt, in verschiedenen Geburtsphasen und im Wochenbett. Bei ihren Versuchen steigt die Oxytocinase der Gravidität entsprechend an, hält während der Geburt an und verschwindet erst im Wochenbett. Sie konnten keine Korrelation zwischen dem Oxytocinasespiegel und dem Geburtsverlauf und Wochenbett feststellen. Auf Grund der Untersuchungen glauben sie nicht an eine alleinige humorale Regelung der Geburtstätigkeit.

Wenn auch heute noch nicht das letztlich auslösende Moment des Geburtsaktes bekannt ist, so darf man doch annehmen, daß die Serumoxytocinase wie das Oxytocin für Schwangerschaft und Geburt von großer Bedeutung sind. Ein gewisses Oxytocin-Oxytocinase-Gleichgewicht (SEMM (41 a)) steht sicherlich im engen Zusammenhang mit dem Halten der Geburt, dem Wehenbeginn und seiner regelmäßigen Wehentätigkeit und schließlich der Geburt selbst. Das von Fall zu Fall verschiedenartige "Gleichgewicht" kann auch eine Erklärung dafür sein, warum bei dem einen Fall eine einmalige Oxytocingabe zur Geburtseinleitung genügt, ein andermal aber eine Dauertropfinfusion über einen längeren Zeitraum hinweg notwendig ist und leider muß es gesagt werden, in seltenen Fällen eine Oxytocin-Geburtseinleitung überhaupt nicht zur Geburt führt. Störgrößen dieses Haushalts kann man sich sowohl auf der enzymatischen Seite in Form von Unter- oder Überproduktion von Serumoxytocinase, wie auf der hormonellen Seite in Form von Unregelmäßigkeiten in der hypothalamo-neurohypophysären Bildung und Ausscheidung des Oxytocins oder Beeinträchtigung des neuro-humoralen Reflexweges vorstellen.

In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Serumoxytocinaseaktivität und der placentaren Suffizienz, bzw. Insuffizienz am Ende der Schwangerschaft gesehen werden kann.

EIGENE VERSUCHE

Die Serumoxytocinaseaktivität im Verlauf der Schwangerschaft wurde schon, wie vorher berichtet, von vielen Forschern, wie z.B. STIG MELANDER (53), FRANCESCHELLI und LEONE (9), SEVELA und SKÁCEL (48), WERLE (61, 62) und vielen anderen untersucht. Vor allem SEMM verwandte immer wieder viele Versuche auf dieses Problem.

So kann heute als sichere Erkenntnis angesehen werden, daß bei komplikationslosem Verlauf einer Schwangerschaft die Fermentaktivität, ab dem 16. Tage post conceptionem nachweisbar, bis zur 36. Woche stetig ansteigt und bis einige Stunden post partum plateauförmig gleich hoch bleibt. Dieser regelmäßige Anstieg ergibt sogar die Möglichkeit durch quantitative Aktivitätsbestimmung in Verbindung mit einer Normkurve das jeweilige Fruchtalter zu bestimmen (WERLE und SEMM (63)).

Diese genauen Kenntnisse über die Serumoxytocinaseaktivität war Anlaß dazu, bei den Versuchen für diese Arbeit nur bei einem ausgewählten Patientenkreis die Untersuchungen durchzuführen. Unter 274 Frauen wurden 25 Fälle ausgesucht, bei denen schon vor der Entbindung entweder ein Verdacht auf Übertragung bestand, oder ein Diabetes mellitus, sowie eine Hypertonie, ein Zustand nach Sectio oder verdächtige Amnioskopiebefunde eine Geburtskomplikation vermuten ließen.

Die Oxytocinasekonzentration wurde bei jeder dieser Patientinnen 1 - 3 mal v o r der Geburt und 1 mal w ä h r e n d der Austreibungsperiode gemessen. Die Bestimmung geschah entweder kurz nach Abnahme des Blutes oder in seltenen Fällen nach eintägigem Aufbewahren des abzentri-

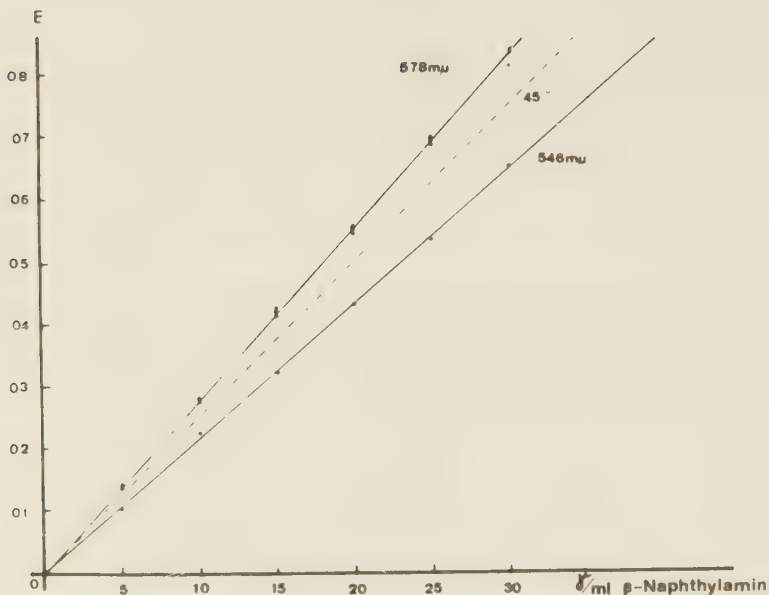
fugierten Serums in sterilen Reagenzglaschen. Für die Versuche wurden jedesmal 15 - 20 ccm Nativblut von der Schwangeren abgenommen und nach etwa 30 Minuten Wartezeit 10 Minuten lang zentrifugiert. Das überstehende Serum (nicht hämolytisch) gelangte dann bei beiden Versuchsanordnungen zur Verwendung.

Chemische Methode

Um in dem zur Verfügung stehenden Labor die chemische Methode der Serumoxytocinase-messung nach TUPPY und NES-VADBA (56) durchführen zu können, mußte vorher noch eine neue Eichkurve angefertigt werden. Die Autoren geben nämlich an, die Messung durch den Spektralphotometer mit einem Filter von 565 μ zu machen. Ein solcher Filter stand aber bei dem vorhandenen EPPENDORF-Photometer nicht zur Verfügung. So wurden vorweg zwei neue Eichkurven für die colorimetrische Bestimmung von β -Naphthylamin mit Filtern von 546 μ und 578 μ angefertigt. Wie aus den beiden Eichkurven hervorgeht, ist die Messung bei 578 μ aus mathematischen Gründen günstiger, da die gefundene Funktion dem Winkel von 45° näher liegt, als die bei 546 μ gefundene.

δ /ml β -Naphthylamin	Extinktionswerte				546 μ
	578 μ				
	1.	2.	3.	4.	
5	0,144	0,140	0,141	0,139	0,109
10	0,285	0,272	0,276	0,286	0,224
15	0,427	0,426	0,415	0,419	0,322
20	0,560	0,555	0,550	0,553	0,430
25	0,703	0,700	0,690	0,690	0,542
30	0,835	0,840	0,805	0,840	0,648

Eichkurve



Die Konzentrationen wurden genauso angesetzt und behandelt wie bei TUPPY und NESVADBA (56) beschrieben. Die Abszisse der Eichkurve gibt die Gamma pro ml β -Naphthylamin der jeweiligen Ansätze an, die Koordinate "E" gibt die Extinktionswerte des EPPFEN-DORF-Photometers an.

Aus den gefundenen neuen Werten ergab sich auch ein neuer Umrechnungsfaktor. Aus der Steigerung der Geraden ergibt sich:

$$E \ 0,140 \hat{=} 5 \ \gamma \ \beta\text{-Naphthylamin}$$

$$E \ 0,001 \hat{=} 0,035714 \quad " \quad "$$

So muß man also mit 0,035714 multiplizieren um aus der Extinktion E die mg β -Naphthylamin A zu errechnen. Auf Grund der vorgenommenen Verdünnungen sind in diesem 1 ml nur 1/20 ml Serum enthalten. Auch wurde 4 Stunden lang inkubiert.

Man will aber das Maß der Oxytocinaseaktivität des Serums die mg β -Naphthylamin angeben, die von 100 ml Serum in 1 Std. abgespalten werden. So muß man also mit 2000 multiplizieren und durch 4 dividieren.

Daraus ergibt sich als Faktor, mit dem die Extinktion zu multiplizieren ist um zu diesem Maß der Oxytocinaseaktivität zu kommen:

$$\frac{0,035714 \times 2000}{4} = 17,86$$

=====

Die chemische Methode zur Bestimmung der Oxytocinase wurde aus der Erkenntnis entwickelt, daß dieses Ferment wie eine Amino-peptidase wirkt (TUPPY und Mitarbeiter (28, 56)). Das Grundprinzip der Methode sei nochmals kurz aufgeführt: Das Amino-peptidase-Substrat l-Cystin-di- β -Naphthylamid wird einem optimalen pH von 7,2 - 7,7 durch die Oxytocinase hydrolysiert; das bei dieser Spaltung freiwerdende β -Naphthylamin wird folgendermaßen bestimmt: β -Naphthylamin wird durch Natriumnitritlösung diazotiert, das entstehende Naphthyl-diazoniumsalz mit N-(1-Naphthyl)-äthylendiamin zu einem blauvioletteten Farbstoff gekoppelt, der kolorimetrisch nachweisbar ist.

Ausführung:

0,60 ml Serum werden mit 0,90 ml aqua destillata und 3,0 ml Veronalpuffer (pH 7,9) verdünnt. Von dieser Lösung werden je 0,75 ml in drei kleine Zentrifugenröhrchen pipettiert und mit je 0,25 ml Substratlösung ver-

x bei

setzt, (Substratlösung: 135 mg 1-Cystin-di- β -Naphthylamid werden in 50 ml einer 0,012 n HCl unter mäßigem Erwärmen gelöst; die klare Lösung wird mit 50 ml aqua destillata verdünnt). In eines der drei Röhrchen, welches zur Bestimmung des kolorimetrischen Kontrollwertes dient, wird unmittelbar vor der Substratzugabe zur Verhinderung der Enzymreaktion 1,0 ml Trichloressigsäure pipettiert. Die beiden anderen Röhrchen werden vier Stunden lang im Wasserbad bei 37 ° Celsius inkubiert, hierauf werden in diese Röhrchen ebenfalls je 1,0 ml Trichloressigsäure zur Beendigung der Enzymreaktion gegeben. Von nun an behandelt man den Inhalt der drei Röhrchen in gleicher Weise. Das durch die Trichloressigsäure ausgefällte Eiweiß wird abzentrifugiert. Von den überstehenden klaren Lösungen wird je 1 ml in je 1 großes Reagenzglas gegeben und mit 9,0 ml einer Mischung von 2 Volumenanteilen 0,36 n HCl und 1 Volumenanteil Aceton versetzt. Die Messung des gebildeten Diazofarbstoffes erfolgt in verdünntem Aceton, da eine Adsorption an den Wänden des Glasgefäßes zu fehlerhaften Resultaten führen kann. Wegen der beträchtlichen Lichtempfindlichkeit des entstehenden Naphthyldiazoniumsalzes werden die folgenden Reagenzien in der Dunkelkammer bei gedämpftem Gelblicht zugesetzt. Nach jeder Zugabe müssen die Ansätze gut durchgeschüttelt werden und man wartet bis zur nächsten Zugabe jeweils 5 Minuten.

1. Zur Diazotierung des β -Naphthylamins wird 1,0 ml Natriumnitritlösung (1%) zugeführt.
2. Zur Zerstörung des überschüssigen Nitrits pipettiert man nun 1,0 ml einer 2%igen Amoniumsulfaminatlösung.
3. Jetzt erfolgt die Zugabe von 1,0 ml einer 0,1%igen wässrigen Lösung von N-(1-naphthyl)-äthylendiamin-di-hydrochlorid, die das Diazoniumsalz zur einem blauvioletten Farbstoff koppelt. Nach nochmaligem

Schütteln werden die Ansätze verschlossen für 4 Stunden in einem Brutschrank bei 37° Celsius gegeben. So wird die maximale Färbung erreicht, die einige Stunden konstant bleibt. Die Ablesung erfolgte mit dem EPPENDORF-Photometer bei einer Wellenlänge von 578μ in Cuvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm. Der im Kontrollversuch aufgetretene geringe Extinktionswert wird von dem Mittelwert der beiden Serumoxytocinase-Aktivitätsmessungen abgezogen. Die so erhaltene Extinktionsdifferenz ist der Menge des aus dem Substrat durch den enzymatischen Vorgang freigesetzten β -Naphthylamins proportional. Als Maß der Aminopeptidaseaktivität gilt die Zahl der $\text{mg-}\beta$ -Naphthylamin, die von 100 ml Serum in 1 Stunde aus dem Substrat abgespalten wurden. Man erhält die Zahl durch die Multiplikation der Extinktionsdifferenz mit dem Faktor 17,86 (s.o.). Die Fehlergrenze dieser Methode wird zwischen $\pm 1\%$ und $\pm 5\%$ angegeben.

Ergebnisse

Um die Zusammenhänge besser demonstrieren zu können, wird vorerst darauf verzichtet, die Ergebnisse in Zahlen aufzuzeigen. Hier sollen nur graphische Darstellungen einen Eindruck über die jeweiligen Ergebnisse der Messungen vermitteln. Die genauen Messwerte sind dann einzeln bei der Beschreibung eines jeden Falles angegeben. Die Reihenfolge ist nach den graphischen Abbildungen gewählt.

Erläuterungen zu den graphischen Darstellungen

Die Abszisse bezeichnen den jeweiligen anamnestic gefundenen Tag post menstruationem einer Schwangerschaft, an dem Messungen erfolgten.

Die linke Koordinate "E" gibt den jeweilig gefundenen

Extinktionswert an. Als Extinktionswert wurde nur der arithmetische Mittelwert ($\bar{m}$) eingetragen.

Die rechte Koordinate "A" gibt das Maß der Oxytocinaseaktivität gemessen in mg β -Naphthylamin pro 100 ml Serum und pro Stunde an.

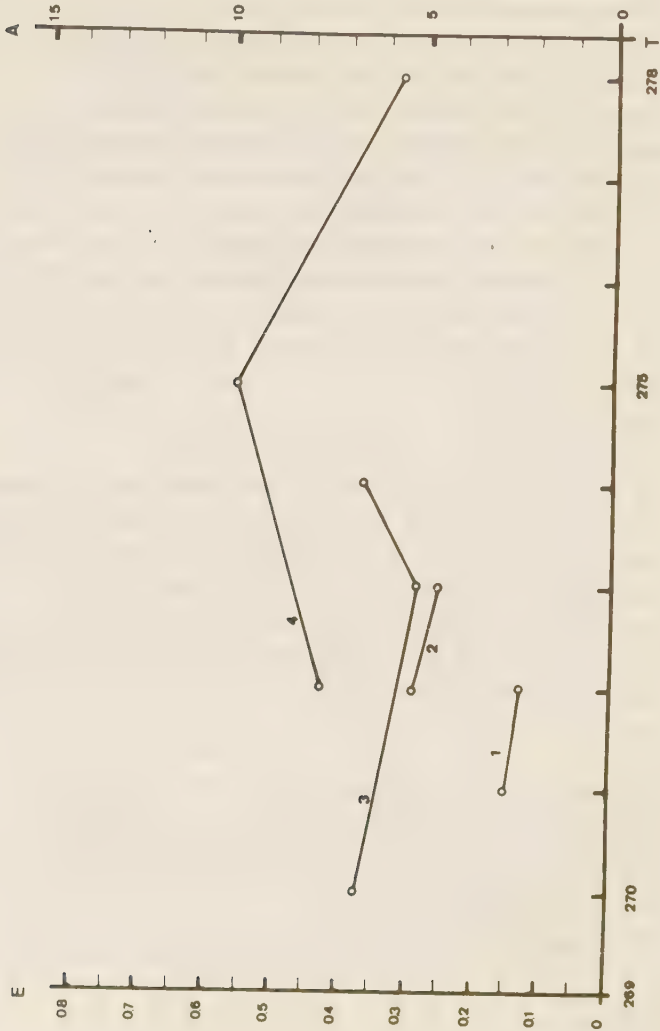


Abb. 1

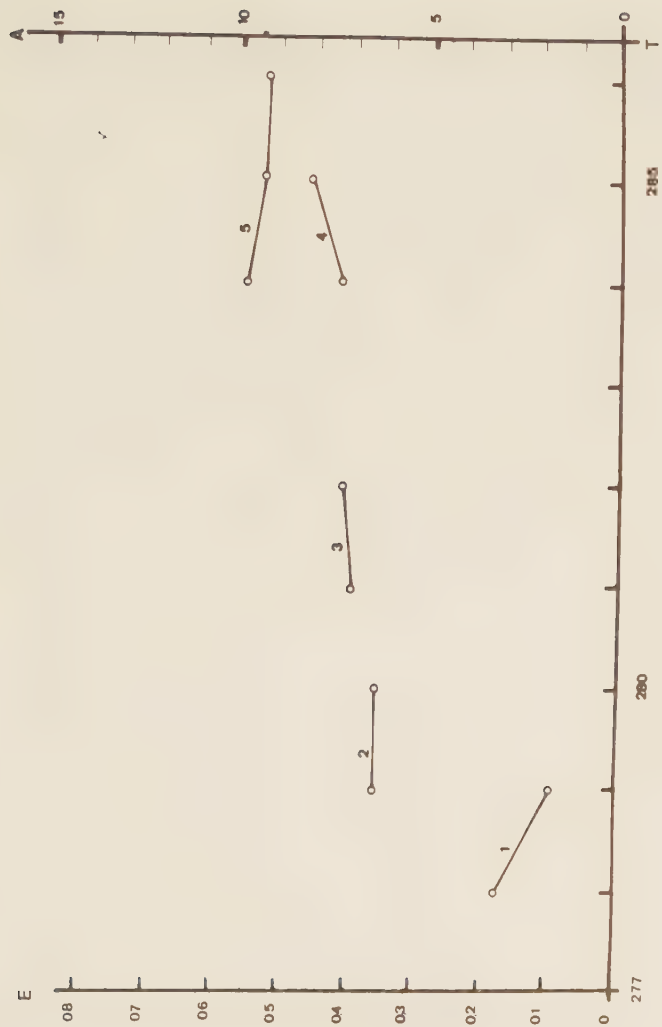


Abb. 2

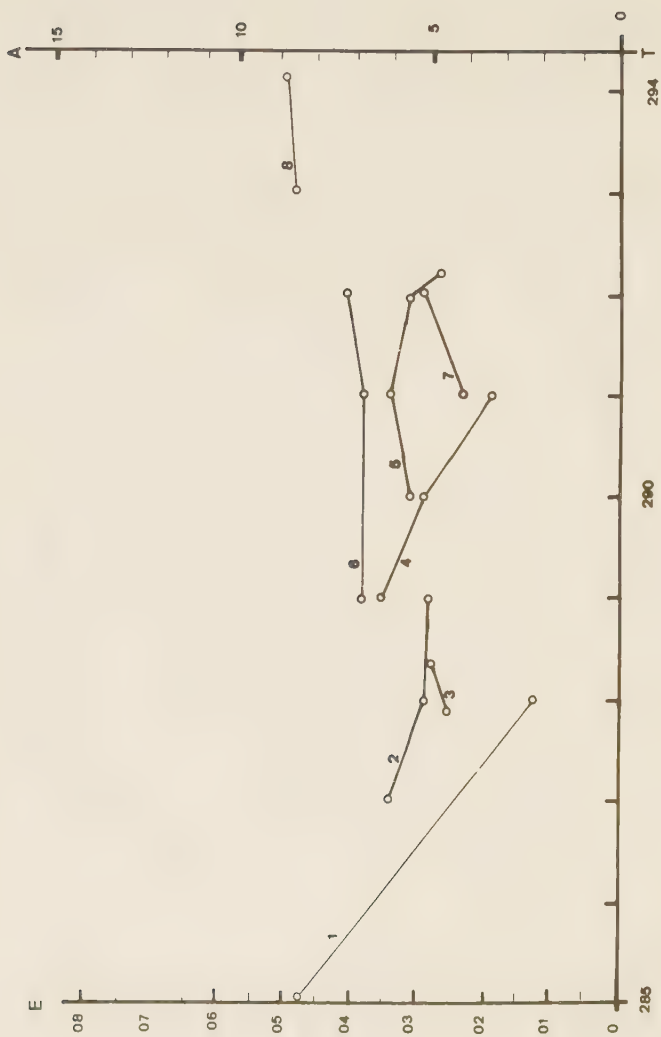


Abb.3



Abb. 4

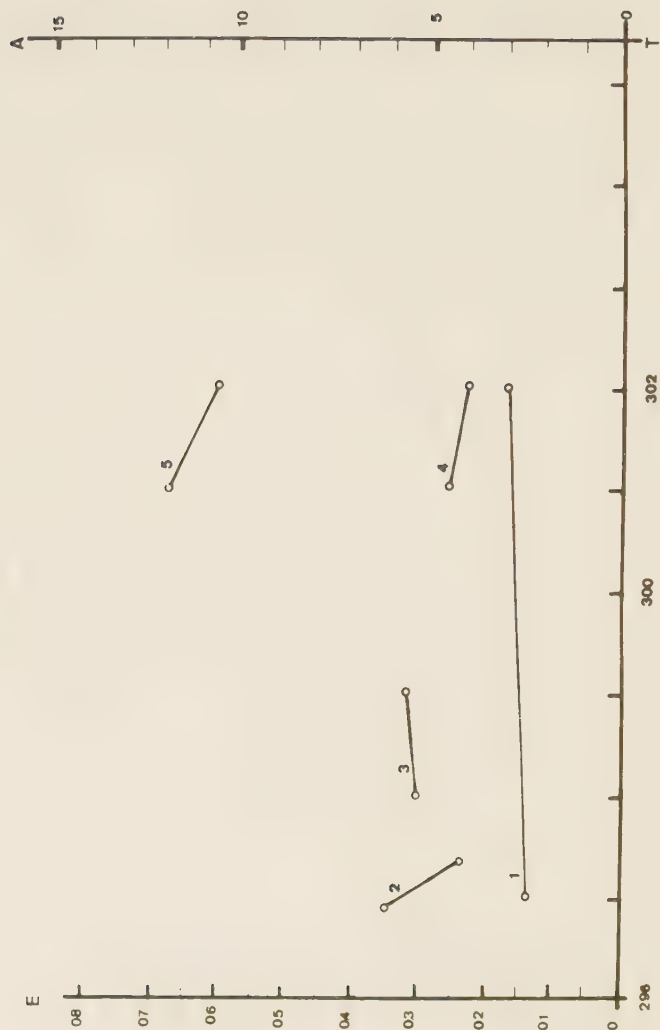


Abb. 5

Biologische Bestimmungsmethode

Nicht gravide, unkastrierte, weibliche weiße Ratten mit einem Gewicht von 100 - 200g werden durch Nackenschlag getötet. Mit der Schere werden die beiden Uterushörner zusammen mit einem Teil der Vagina entfernt und vom Parametrium freipräpariert. Nun wird der Scheidenstumpf gespalten, so daß 2 einzelne Uterushörner von ein und demselben Tier für die Versuche zur Verfügung stehen. Die 1,5 - 2,0 cm langen vaginalen Anteile der beiden Uterushörner hängt man in zwei nebeneinander befestigten Suspensionsgefäßen auf. Die portionalen Abschnitte erwiesen sich für Spontankontraktionen weniger anfällig als die ovarnahen. Bei einer Temperatur von 37° Celsius befinden sich in den Suspensionsgefäßen je 12,5 ml Tyrodelösung, die mittels eines einfachen Handgriffs ausgespült und erneuert werden kann. Die Lösung wird während der ganzen Versuchsdauer mit Luft durchströmt, was den Uterushörnern eine Überlebenszeit in vitro von 6 - 8 Stunden verleiht. Die optimale Erregungsdosis für die Uteri beträgt bei dieser Versuchsanordnung 0,01 i.E. Oxytocin in 0,5 ml. Diese Konzentration wurde mit einer Tuberkulinspritze als Standardansatz in die Suspensionsflüssigkeit gespritzt. Das Uterushorn schreibt mittels einer Hebelübertragung von 1 : 8 auf einen Kymographen ein charakteristisches Kurvenbild. Dieses wird schon bei geringer Abweichung von der Standardlösung deutlich verändert (siehe folgende Beispiele). Nach einer Kontraktionsdauer von 2 Minuten wird die Tyrodelösung im Suspensionsgefäß erneuert. Ab da erfolgt 7 Minuten lang bei jeder neuerlichen Kontraktion, mindestens aber jede Minute eine Spülung. Kontraktionen während dieser 7 Minuten langen Erschlafungszeit stören die Messung nicht. Für die Auswertung des Kurvenbildes ist nicht die Maximalhöhe sondern der Abstand der unteren Fußpunkte während der 2 Minuten

dauernden Kontraktionszeit von der Ruhelinie maßgebend. Diese Fläche ist der jeweiligen Oxytocindosis direkt proportional.

Ansätze zur biologischen Messung der Oxytocinase-Aktivität

Ansatz der Standardlösung:

2,9 ml aqua dest.		
0,1 ml Syntocinon	≅	0,3 i.E. Oxytocin
<u>3,0 ml</u>	≅	0,3 i.E. Oxytocin

Substratansatz:

2,0 ml Serum		
0,1 ml Syntocinon	≅	0,3 i.E. Oxytocin
<u>3,0 ml</u>	≅	0,3 i.E. Oxytocin

Somit sind 1,0 ml Substratansatz 0,1 i.E. Oxytocin beigegeben.

Beide Ansätze läßt man 2 Stunden in einem 37° Celsius Wasserbad inkubieren. Anschließend beendet man die Hormon-Ferment-Reaktion, in dem man beide Ansätze in einem Behälter mit Eis-Natriumchlorid-Gemisch abkühlt.

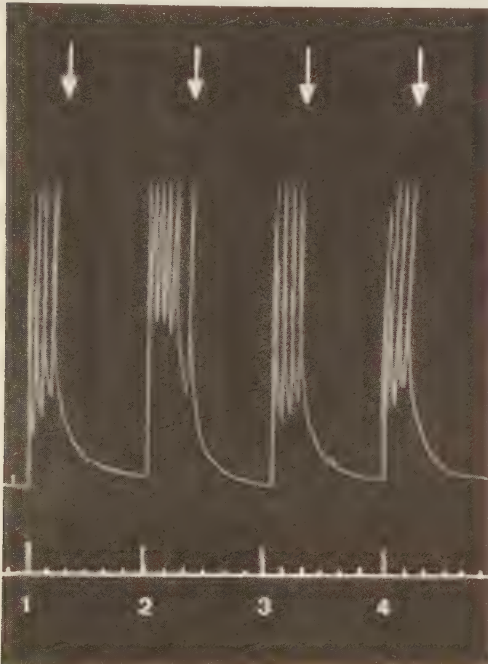
Jetzt wird die Standardlösung im Verhältnis 1 : 4 verdünnt. Somit sind in 10 ml Standardlösung 0,2 i.E. enthalten.

Um nun die optimale Kontraktion eines Uterushornes zu erreichen, werden von dieser Standardlösung

0,5 ml ≅ 0,01 i.E. Oxytocin
gespritzt.

Will man nun eine unbekannte Oxytocinmenge in einer bestimmten Lösung messen, so wird mit dem Substratansatz,

der gespritzt werden soll, so lange variiert bis das Kurvenbild mit der Standardkurve von 0,01 i.E. Oxytocin kongruent ist. Aus dem Verhältnis der benötigten Menge zur ursprünglich vorhandenen Gesamtmenge der Lösung läßt sich der Oxytocingehalt leicht berechnen. Allerdings darf die Menge von 1,0 ml Substratansatz nicht überschritten werden, da sonst das Uterushorn durch die Fremdeiweißeinwirkung zu stark geschädigt würde.



Isoliertes Uterushorn einer Ratte, 2 cm lang, in 12,5 ml luftdurchperlter Tyrodellösung bei 37° C suspendiert. Hebelübertragung 1 : 8, Zeitschreibung 90 sec.

Kurvenbeispiel I:

Bei 1) und 4) wurden 0,01 i.E. Oxytocin in 0,5 ml als Standard gespritzt; bei 2) wurden 0,4 ml und bei 3) 0,3 ml eines unbekannten Substratansatzes gespritzt;

Muß man, um ein kongruentes Bild (siehe Kurvenbeispiel I) zu erhalten 0,3 ml eines unbekannten Substratansatzes spritzen, so läßt sich die Oxytocinase-Aktivität, gemessen an der abgebauten Menge Oxytocin folgendermaßen berechnen:

Diese 0,3 ml Substratansatz enthielten ursprünglich 0,03 i.E. Oxytocin.

Nach der Reaktion mit dem Serum sind nur noch 0,01 i.E. vorhanden (kongruente Kurve zum Standard!).

Somit sind 0,02 i.E. abgebaut worden.

In Prozent ausgedrückt

$$\begin{array}{rclcl} 0,03 \text{ i.E.} & \hat{=} & 100 \% \\ 0,02 \text{ i.E.} & \hat{=} & x \% \\ x & = & \frac{0,02 \times 100}{0,03} = 66,6 \% \\ \text{====} & & \text{=====} \end{array}$$

Die Oxyticinase-Aktivität, gemessen an der abgebauten Oxytocinmenge beträgt in diesem Falle 66,6 %.

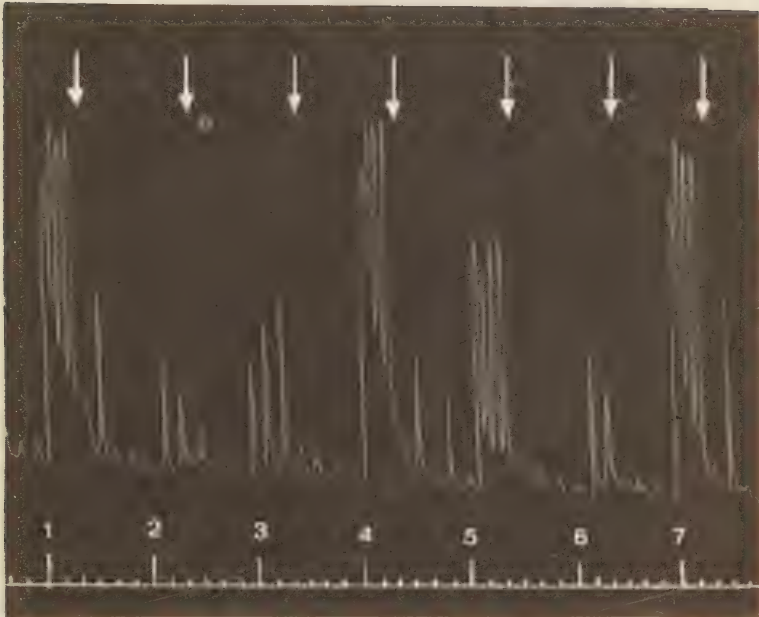
Die Methode gestattet eine Messgenauigkeit von $\pm 5 \%$ (SEMM, (45)). Es ist dabei von Vorteil, daß der Rattenuterus keine Reaktion auf Histamin zeigt. Verunreinigungen des Hypophysenhinterlappenhormons mit Histamin haben somit keine störende Wirkung, falls sie nicht zu hohe Werte erreichen und dadurch die Kontraktion hemmen.

Zum besseren Verständnis der Kurvenauswertung werden noch einige Beispiele angeführt.

Die Lösungen wurden im Intervall von 9 Minuten gespritzt. Die Zeiteinteilung beträgt 1,5 Minuten.

Der Pfeil über der Kurve bedeutet die erste Spülung nach 2 Minuten Kontraktionsdauer.

Kurvenbeispiel II:



Legende wie in Kurvenbeispiel I

Bei 1), 4) und 7) wurden 0,01 i.E. Oxytocin in 0,5 ml als Standard gespritzt.

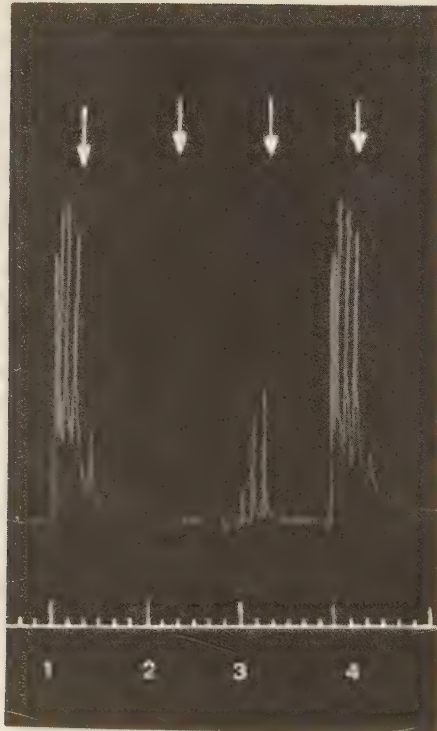
Bei 2) wurden 1,0 ml eines unbekannten Substratansatzes gespritzt: Oxytocinabbau $\hat{=}$ 99%

Bei 3) wurden 1,0 ml eines unbekannten Substratansatzes gespritzt: Oxytocinabbau $\hat{=}$ 98%

Bei 5) wurden 1,0 ml eines unbekannten Substratansatzes gespritzt: Oxytocinabbau $\hat{=}$ 96%

Bei 6) wurden 1,0 ml eines unbekannten Substratansatzes gespritzt: Oxytocinabbau $\hat{=}$ 98%

Kurvenbeispiel III:



Legende wie
in Kurven-
beispiel I

Bei 1) und 4) wurden 0,01 i.E. Oxytocin in 0,5 ml als Standard gespritzt.

Bei 2) wurden 0,5 ml eines unbekannten Substratansatzes gespritzt. Es zeigt sich überhaupt keine Kontraktion und würde einem Oxytocinabbau von 100 % entsprechen, da aber die unbekannte Substratlösung bis zu 1,0 ml erhöht werden kann, dies ist bei 3) erfolgt, ergibt sich ein Oxytocinabbau von 99 %.

Kurvenbeispiel IV:



Legende wie in Kurvenbeispiel I

Bei 1) und 4) wurden 0,01 i.E. Oxytocin in 0,5 ml als Standard gespritzt.

Bei 2) wurden 1,0 ml eines unbekannten Substratansatzes gespritzt: Oxytocinabbau $\hat{=}$ 98 %

Bei 3) wurden 1,0 ml eines unbekannten Substratansatzes gespritzt: Oxytocinabbau $\hat{=}$ 99 %

Auswertung der laufenden Untersuchungsergebnisse

Aus den gleichen Gründen wie auf Seite 35 angegeben beschränken sich die Ergebnisse vorerst auf graphische Darstellungen.

Erläuterungen zu den graphischen Darstellungen

Die Abszisse bezeichnet den jeweiligen anamnestisch gefundenen Tag post menstruationem einer Schwangerschaft, an dem Messungen erfolgten.

Die Koordinate gibt jeweils die Oxytocinase-Aktivität gemessen in Prozent des Oxytocinabbaues an.

Die Nummerierung der Fälle entspricht der Reihenfolge der chemischen Abbildungen.

Da bei einzelnen Untersuchungen keine biologischen Messungen vorgenommen werden konnten, fehlen in den folgenden Abbildungen die den chemischen Messungen entsprechenden Ergebnisse.

Heb 1



Fig 2

α_2

100

30

10

70

60

50

40

30

20

10

0

280

280

285

286





100

100

80

60

40

20

0

100

80

60

40

20

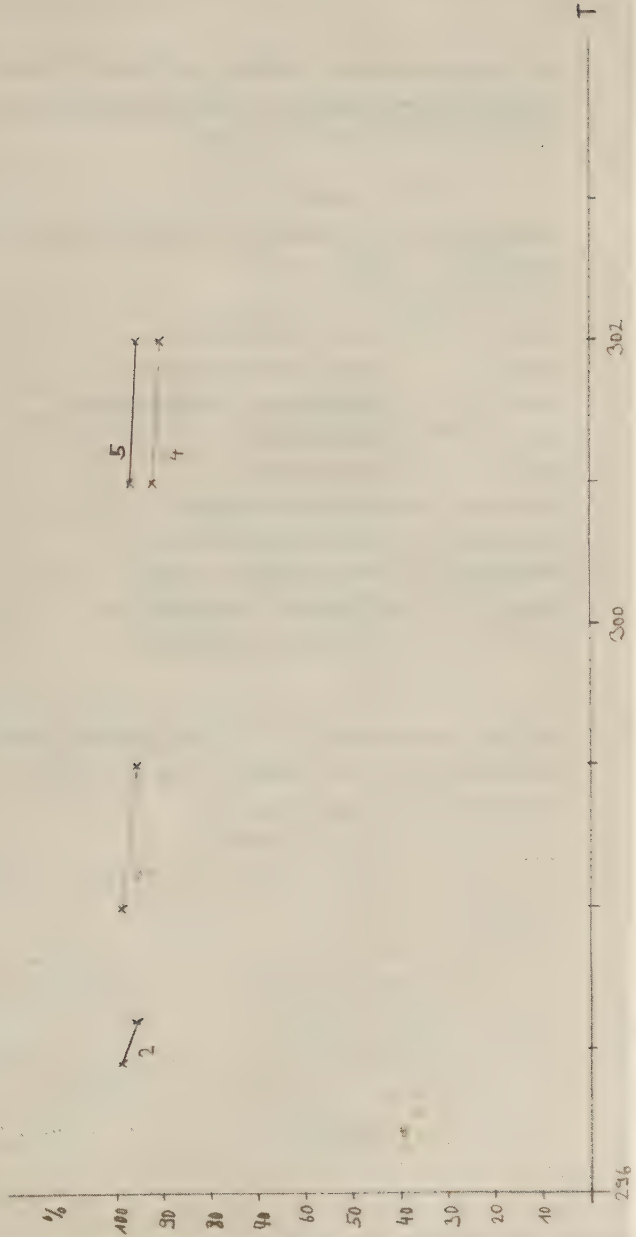
0

100

215

200

Fig. 5



DARSTELLUNG DER FÄLLE

Wie schon erwähnt, erfolgt die Darstellung der Fälle in der Reihenfolge der Abbildungen der chemisch und biologisch gefundenen Werte.

Erklärung der Abkürzungen innerhalb der Fallbeschreibungen.

L.P.:	Letzte Periode
EKB:	Erste Kindsbewegungen
E.T.:	Errechneter Geburtstermin
KL:	Körperlänge
KU:	Kopfumfang
SchU:	Schulterumfang
Waschf:	Waschfrauenhände
Hautabsch.:	Hautabschilferungen
ma:	Mittelwert arithmetisch
KHT:	Kindliche Herztöne

Für die Beurteilung des Kindes wurden neben Gewicht und Größe die sogenannten Rungeschen Zeichen berücksichtigt.

Zu Abbildung 1 - Fall 1 - 4

Fall 1:

Patientin H.R.; 20 Jahre; I. Gravidität

Mit 3 Jahren Drüenschwellung, daraufhin Mammaincisionen links.

Regel: 22 Tage, 5 - 7 Tage lang, normale Stärke.

L.P.: 8.2.66 EKB: 27.6.66 E.T.: 9. - 15.11.66

Entbindung: 7.11.66

Schwangerschaftsverlauf: Nephropathia gravidarum, drohende kindliche Asphyxie.

Amnioskopiebefunde:

7.11.66 wenig grünliches Fruchtwasser, Vernixflocken.

Geburtsverlauf:

7.11.66 11.30 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
ODA 4 i.E./500 ccm, 10 Tropf./min.
14.30 Uhr Blasensprung, mäßig viel grünliches,
altmenkoniumhaltiges Fruchtwasser.
21.25 Uhr Spontangeburt.

Kind: Knabe 2100g ; KL 45,5 cm ; KU 32,5 cm ; SchuU 31 cm.

Beurteilung: Überreif.

Vernix: -

Hoden: descendiert

Lanugo: +

Fingernägel: gleich

Wäschf: +

Hautabsch.: +

Placenta: reichlich Infarkte

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
6.11.	0,148 0,158	96 % 99 %
	ma <u>0,153</u>	ma <u>97,5 %</u>
7.11.	0,139 0,127	92 % 94 %
	ma <u>0,133</u>	ma <u>93,0 %</u>

Fall 2:

Patientin K.H.; 35 Jahre; IV. Gravidität

1952 und 1954 Spontanentbindungen, 1963 Totgeburt!

Regel: 24 - 27 Tage, 3 Tage lang, stark.

L.P. 16.12.65 EKB: ? E.T.: 21.9.66
Entbindung: 16.9.66

Schwangerschaftsverlauf: Übelkeit, Verdacht auf Übertragung.

Amnioskopiebefunde:

12.9.66 unauffällig, reichlich Fruchtwasser.

15.9.66 ausreichend Fruchtwasser.

Geburtsverlauf:

16.9.66 8.00 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
Orasthin 4 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.
10.10 Uhr Spontanentbindung, Erbsbreifruchtw.

Kind: Knabe 2250g ; KL 47 cm ; KU 32 cm ; SchuU 33 cm.

Beurteilung: Überreif, Pädatrophy infolge Placentainsuffizienz.

Vernix: -

Hoden: descendiert

Lanugo: -

Fingernägel: überstehend

Waschf.: ++

Hautabsch.: +

Placenta: Insuffizienz, groblappige 5-markstückgroße Infarkte.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte		Oxytocinabbau	
15.9.	0,286	0,296	97 %	97 %
	ma <u>0,291</u>		ma - <u>97 %</u>	
16.9.	0,257	0,260	100 %	100 %
	ma <u>0,258</u>		ma <u>100 %</u>	

Fall 3:

Patientin B. J.; 38 Jahre ; VII. Gravidität
1949/1951/1958 und 1960 Spontangeburt, gesunde Kinder.
1954 Kind nach 2 Stunden gestorben, 1962 Abortus incom-
pletus mens IV, Abrasio.

Regel: 28 Tage, 4 - 6 Tage lang, normal.

L.P.: 12.11.65, normal; am 19.12.65, schwach.

EKB: Anfang April ? E.T : 20.8./24.9.66

Entbindung: 19.9.66

Schwangerschaftsverlauf: Unauffällig, Verdacht auf Übertragung

Amnioskopiebefunde:

31.8./5.9./8.9./9.9./11.9./14.9. unauffällig.

16.9. weniger Fruchtwasser.

Geburtsverlauf:

10.9.66	12.00 Uhr	Tropfinfusion wird angelegt
		Orasthin 4 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.
	18.00 Uhr	Tropf wird abgesetzt.
19.9.	8.00 Uhr	Tropfinfusion wird angelegt
		Orasthin 4 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.
	9.00 Uhr	Blasensprengung
	21.00 Uhr	Spontangeburt.

Kind: Mädchen 4000 g ; KL 52 cm ; KU 38 cm ; SchuU 42 cm

Beurteilung: Reif.

Vernix: ++

Labien: schließen

Lanugo: -

Fingernägel: gleich

Waschf.: -

Hautabsch.: -

Placenta: Vollständig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte		Oxytocinabbau	
15.9.	0,380	0,370	92 %	94 %
	ma <u>0,375</u>		ma <u>93 %</u>	
18.9.	0,288	0,282	97 %	98 %
	ma <u>0,286</u>		ma <u>97,5 %</u>	
19.9.	0,341	0,389	97 %	98 %
	ma <u>0,365</u>		<u>97,5 %</u>	

Fall 4:

Patientin K.M.; 38 Jahre ; I. Gravidität

Vor 5 Jahren Herzbeschwerden, latenter Diabetes mellitus!

Regel: 28 Tage, 5 - 6 Tage lang, normal.

L.P.: 5.12.65 EKB Ende April 1966 E.T.: 11.9.66

Entb.: 9.9.66

Schwangerschaftsverlauf: Im 5. Monat Autounfall, ansonsten beschwerdefrei.

Amnioskopiebefunde:

5.9.66 und 7.9.66 unauffällig.

Geburtsverlauf:

9.9.66 7.00 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
ODA 4 i.E./500 ccm, 10 Tropf./min.

20.00 Uhr Spontanentbindung.

Kind: Knabe 3000g ; KL 50 cm ; KU 34 cm ; SchuU 37 cm.

Beurteilung: Reif.

Vernix: ++

Hoden: descendiert

Lanugo: +

Fingernägel: gleich

Waschf.: -

Hautabsch.: -

Placenta: Vollständig

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
3.9.	0,424 0,438	90 % 90 %
	ma <u>0,431</u>	ma <u>90 %</u>
6.9.	0,504 0,504	95 % 95 %
	ma <u>0,504</u>	<u>95 %</u>
9.9.	0,312 0,328	99 % 99 %
	ma <u>0,320</u>	<u>99 %</u>

Zu Abbildung 2

-

Fall 1 - 5

Fall 1:

Patientin B.S.; 23 Jahre ; II. Gravidität

1964 per sectionem entbunden (schlechte KHT), bei Pat.
wurde dabei Herzfehler (Aortenstenose?) festgestellt.

Regel: 28 Tage, 4 - 5 Tage lang, normal.

L.P.: 28.1.66 EKB: Mitte Juni 66 E.T.: 4.11.66

Entbindung: 3.11.66

Schwangerschaftsverlauf: Erbrechen, Weichteilrigidität bei
Zustand nach Sectio.

Amnioskopiebefunde:

31.10.66 unauffällig, reichlich klares Fruchtwasser, Vernix.

Geburtsverlauf:

3.11.66 8.45 Uhr: Tropfinfusion wird angelegt
ODA 2 l.E./500 ccm, 10 Tropf./min.
12.20 Uhr: Tropfenzahl wird verringert, Blasen-
sprengung, leicht grünliches Fruchtw.
15.35:Uhr: Spontanentbindung mit Nachtastung.

Kind: Mädchen 3600 g ; KL 51 cm ; KU 35 cm ; SchuU 39 cm.

Beurteilung: Überreif.

Vernix: - Labi en: schließen

Lanugo: - Fingernägel: überstehend

Waschf.: + Hautabsch.: +

Placenta: nicht vollständig, sonst unauffällig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
2.11.	0,169 0,185	96 % 94 %
	ma <u>0,177</u>	ma <u>95 %</u>
3.11.	0,094 0,104	97 % 99 %
	ma <u>0,099</u>	<u>98 %</u>

Fall 2:

Patientin M.R.; 17 Jahre ; I. Gravidität

Anamnestisch keine Besonderheiten.

Regel: 28 Tage, 3 - 8 Tage lang, normal.

L.P.: Angebl. 10.12.65, wahrscheinlich 7.1.66

EKB: Ende April 66

E.T.: 17.9.66/14.10.66

Entbindung: 14.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Anfangs Erbrechen, Scheidenlabien-
riß, Verdacht auf Übertragung.

Amnioskopiebefunde:

13.10.66 wenig klares Fruchtwasser, sonst unauffällig.

Geburtsverlauf:

14.10.66 8.00 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
Orasthin 4 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.
14.00 Uhr 2. Tropfinfusion wird angelegt
Orasthin 8 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.
14.45 Uhr Blasensprengung
21.30 Uhr Spontanentbindung.

Kind: Mädchen 3400 g ; KL 50 cm ; KU 34 cm ; SchuU 37 cm.

Beurteilung: Reif.

Vernix: ++

Labien: klaffen

Lanugo: -

Fingernägel: gleich

Waschf.: -

Hautabsch.: -

Placenta: Vollständig

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
13.10.	0,350 0,370	96 % 96 %
	ma <u>0,360</u>	ma <u>96 %</u>
14.10.	0,348 0,368	94 % 94 %
	ma <u>0,358</u>	<u>94 %</u>

Fall 3:

Patientin R.M.; 19 Jahre ; I. Gravidität

Sept. 65 Abrasio, sonst unauffällig.

Regel: 4 - 5 Wochen, 3 - 5 Tage, stark.

L.P.: 27.11.65 EKB ? E.T.: 3.9.66

Entbindung: 5.9.66

Schwangerschaftsverlauf: Januar Schmierblutungen, Gestanonbehandlung, Hypertonie 150/100.

Amnioskopiebefunde:

5.9.66 wenig klares Fruchtwasser.

Geburtsverlauf:

5.9.66 Uhr Spontangeburt

Kind: Knabe 4100g ; KL 54 cm ; KU 36,5 cm ; SchuU 43 cm.

Beurteilung: Reif.

Vernix: +

Hoden: descendiert

Lanugo: +

Fingernägel: gleich

Waschf.: +

Hautabsch.: -

Placenta: vollständig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte		Oxytocinabbau	
4.9.	0,401	0,395	-	-
	ma	<u>0,398</u>	-	-
5.9.	0,412	0,408	-	-
	ma	<u>0,410</u>	-	-

Fall 4:

Patientin K.S.; 23 Jahre ; I. Gravidität

Als Kleinkind Mastdarmvorfall, was mit Ringtragen behoben wurde.

Regel: 28 - 31 Tage, 3 - 4 Tage lang, normal.

L.P.: 26.11.65 EKB Anf. April E.T.: 2.9.66

Entbindung: 7.9.66

Schwangerschaftsverlauf: Emesis, Hypertonie 160/100, 170/110.

Amnioskopiebefunde:

1.9.66 mäßig viel klares Fruchtwasser.

7.9.66 Fruchtwasser n o c h klar.

Geburtsverlauf:

7.9.66 11.30 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
Orasthin 4.1.E./500 ccm, 10 Tr./min.
19.30 Uhr Spontangeburt.

Kind: Mädchen 4020g ; KL 53 cm ; KU 37 cm ; SchuU 43 cm.

Beurteilung: Reif.

Vernix: -

Labien: schließen

Lanugo: -

Fingernägel: überstehend

Waschf.: (+)

Hautab.: -

Placenta: Vollständig, Eihäute ?

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte		Oxytocinabbau	
6.9.	0,409	0,411	--	-
	ma	<u>0,410</u>		-
7.9.	0,467	0,447	-	-
	ma	<u>0,457</u>		-

Fall 5:

Patientin K.M.; 25 Jahre ; II. Gravidität
1965 per sectionem entbunden, schlechte KHT, Übertragung!!
Regel: 28 - 30 Tage, 4 Tage lang, normal.
L.P.: 7.1.66 EKB 9.5.66 E.T.: 14.10.66
Entbindung: 20.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Im April ziehende Schmerzen im Unterbauch, sonst keine Beschwerden.

Amnioskopiebefunde:

14.10.66 viel klares Fruchtwasser.
17.10.66 wenig klares Fruchtwasser.

Geburtsverlauf:

20.10.66 Entbindung per sectionem, Mißverhältnis zwischen kindl. Kopf und mütterl. Becken, Zustand nach Sectio, Schmerzhaftigkeit im unt. Uterinsegment bzw. im Bereich der alten Narbe während der Eröffnungsperiode.

Kind: Knabe 4230g ; KL 54 cm ; KU 38 cm ; SchuU 44 cm.

Beurteilung: Überreif.

Vernix: -	Hoden: descendiert
Lanugo: -	Fingernägel: gleich
Waschf.: +	Hautabsch.: +

Placenta: Manuell gelöst, unauffällig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
18.10.	0,545 0,559	97 % 97 %
	ma <u>0,552</u>	ma <u>97 %</u>
19.10.	0,507 0,557	98 % 98 %
	ma <u>0,532</u>	<u>98 %</u>
20.10.	0,515 0,545	99 % 99 %
	ma <u>0,530</u>	ma <u>99 %</u>

Zu Abbildung 3 - Fall 1 - 8

Fall 1:

Patientin R. B.; 18 Jahre ; I. Gravidität

Anamnestisch keine Besonderheiten.

Regel: 28 Tage, 6 Tage, normal.

L.P.: Letzte normale Blutung am 15.9., am 25.11.65 12 Tage lg.

EKB ?

E.T.: 2.9.66

Entbindung: 10.9.66

Schwangerschaftsverlauf: Emesis.

Amnioskopiebefunde:

9.9.66 viel klares Fruchtwasser

Geburtsverlauf:

10.9.66 11.30 Uhr Pat. wird eingeliefert

14.20 Uhr Spontangeburt

Knabe: 3300g; KL 51 cm ; KU 37 cm ; SchuU 37 cm

Beurteilung: reif bis Überreif

Vernix: -

Hoden: descendiert

Lanugo: -

Fingernägel: überstehend

Waschf.: +

Hautabsch.: etwas

Placenta: Vollständig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte		Oxytocinabbau	
7.9.	0,484	0,478	95 %	95 %
	ma	<u>0,481</u>		<u>95 %</u>
10.9.	0,132	0,130	99 %	99 %
	ma	<u>0,131</u>		<u>99 %</u>

Fall 2:

Patientin K. S.; 27 Jahre ; I. Gravidität

Zur Anamnese keine Angaben, da Patientin Ausländerin ist.

Regel: 28 Tage, 8 Tage lang, normal.

L.P.: 25.12.65 EKB ? E.T.: 1.10.66

Entbindung: 10.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Juni/Juli geblutet, Verdacht auf Übertragung.

Amnioskopiebefunde:

8.10.66 viel klares Fruchtwasser.

Geburtsverlauf:

10.10.66 8.30 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
Orasthin 4 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.
15.30 Uhr Spontangeburt

Kind: Mädchen 3270 g ; KL 48 cm ; KU 34,5 cm ; SchuU 34,5 cm.

Beurteilung: reif bis Überreif

Vernix: -

Labien: schließen

Lanugo: -

Fingernägel: überstehend

Waschf.: +

Hautabsch.: -

Placenta: Vollständig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
8.10.	0,355 0,331	99 % 99 %
ma	<u>0,343</u>	<u>99 %</u>
9.10.	0,274 0,308	99 % 99 %
ma	<u>0,291</u>	<u>99 %</u>
10.10.	0,285 0,291	83 % 83 %
ma	<u>0,288</u>	<u>83 %</u>

Fall 3:

Patientin M.H. ; 33 Jahre ; III. Gravidität

Anamnestisch keine Besonderheiten.

Regel: 25 - 28 Tage, 6 Tage lang, normal.

L.P.: 25.12.65 EKB April ? E.T.: 1./2.10.66
Entbindung: 8.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Emesis, Verdacht auf Übertragung.

Amnioskopiebefunde: Nicht erfolgt.

Geburtsverlauf:

8.10.66 15.00 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
Orasthin 4 i.E./500 ccm, D Tr./min.
18.05 Uhr Spontangeburt.

Kind: Knabe 3920 g; KL 55 cm; KU 36 cm; SchuU 41 cm.

Beurteilung: reif

Vernix: -

Hoden: descendiert

Lanugo: -

Fingernägel: überstehend

Waschf.: (+)

Hautabsch.: -

Placenta: Vollständig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
7.10.	0,249 0,261	100 % 100 %
	ma <u>0,255</u>	ma <u>100 %</u>
8.10.	0,290 0,276	100 % 100 %
	ma <u>0,283</u>	ma <u>100 %</u>

Fall 4:

Patientin S.J.; 29 Jahre; III. Gravidität

1959 und 1964 Spontanentbindungen gesunder Kinder, Mutter der Patientin hat Zwillinge.

Regel: 28 Tage, 4 - 6 Tage lang, normal.

L.P.: 10.1.66 EKB Anfang Juni E.T.: 17.10.66

Entbindung: 28.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Im 4. Monat Cystopyelitis, Spasmo-Euvernil-Behandlung, späterhin keine Beschwerden. Verdacht auf Übertragung.

Amnioskopiebefunde:

26.10.66 reichlich klares Fruchtwasser, Vernix.

Geburtsverlauf:

28.10.66 8.00 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
Orasthin 4 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.
13.20 Uhr Blasensprung, klares Fruchtwasser
13.35 Uhr Spontangeburt

Kind: Knabe 3900g; KL 54 cm; KU 37 cm; SchuU 41 cm.

Beurteilung: Überreif.

Vernix: +

Hoden: descendiert

Lanugo: +

Fingernägel: überstehend

Waschf.: +

Hautabsch.: -

Placenta: Vollständig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
26.10.	0,352 0,342	99 % 99 %
ma	<u>0,347</u>	ma <u>99 %</u>
27.10.	0,298 0,286	98 % 98 %
ma	<u>0,296</u>	ma <u>98 %</u>
28.10.	0,198 0,182	96 % 96 %
ma	<u>0,190</u>	<u>96 %</u>

Fall 5:

Patientin H.H.; 26 Jahre ; II. Gravidität

1963 Spontanentbindung 8 Tage vor dem Termin, Schwägerin
hat Gemini.

Regel: 28 Tage, 8 Tage lang, normal.

L.P.: 8.1.66 EKB Mitte Mai E.T.: 15.10.66

Entbindung: 27.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Anfangs Erbrechen, Verdacht auf
Übertragung.

Amnioskopiebefunde:

25.10.66 mäßig viel, noch klares Fruchtwasser, Vernix.

Geburtsverlauf:

27.10.66 8.45 Uhr: Tropfinfusion wird angelegt
Orasthin 4 i.E./500ccm, 10 Tr./min.
13.45 Uhr: Blasensprengung, wenig klares Frucht-
wasser
15.15 Uhr: Spontangeburt, sofort mit der näch-
sten Presswehe kam die Placenta mit
einem Koagel. Starker unangenehmer
Geruch, Kind voller Vernix.

Kind: Mädchen 3000g ; KL 47 cm; KU 35 cm; SchuU 34 cm.

Beurteilung: Nahezu reif.

Vernix: +++

Labien: klaffen

Lanugo: -

Fingernägel: gleich

Waschf.: -

Hautabsch.: -

Placenta: Placenta marginalis, vorzeitige Lösung, Koagel!

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
25.10.	0,310 0,316	97 % 96 %
	ma <u>0,313</u>	ma <u>96,5 %</u>
26.10.	0,322 0,362	99 % 100 %
	ma <u>0,342</u>	<u>99,5 %</u>
27.10.	0,318 0,316	98 % 100%
11.00 Uhr	<u>0,317</u>	<u>99 %</u>
17.00 Uhr	0,262 0,272	97 % 97 %
	ma <u>0,267</u>	ma <u>97 %</u>

Fall 6:

Patientin O.R. ; 38 Jahre ; III. Gravidität

1956 und 1961 Spontanentbindungen gesunder Kinder.

Regel: 28 Tage, 3 - 5 Tage lang, normal.

L.P.: 22.12.65 EKB Anfang Mai E.T.: 29.9.66

Entbindung: 10.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Unauffällig .

Amnioskopiebefunde:

9.10.66 viel klares Fruchtwasser.

Geburtsverlauf:

9.10.66 23.00 Uhr Blasensprengung

10.10.66 1.35 Uhr Spontangeburt

Kind: Knabe 3950 g ; KL 51,5 cm ; KU 36,5 cm ; SchuU 40,5 cm.

Beurteilung: reif.

Vernix: +

Hoden: descendiert

Lanugo: +

Fingernägel: überstehend

Waschf.: -

Hautabsch.: -

Placenta: Infarkte.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte		Oxytocinabbau	
7.10.	0,383	0,377	100%	100%
	ma	<u>0,380</u>		<u>100%</u>
9.10.	0,385	0,365	100%	100%
	ma	<u>0,375</u>		<u>100%</u>
10.10.	0,398	0,406	100%	100%
	ma	<u>0,402</u>		<u>100%</u>

Fall 7:

Patientin D.E ; 30 Jahre ; IV. Gravidität

Als Kind Gehirnhautentzündung, jetzt stark retardiert.

1961/1963/1965 Spontanentbindung körperlich gesunder Kinder.

L.P.: 27.11.65 ? EKB: ? E.T.: 1. - 3.9.66
Entbindung: 15.9.66

Schwangerschaftsverlauf: Erbrechen, Verdacht auf Übertragung.

Amnioskopiebefunde: Unauffällig.

Geburtsverlauf:

15.9.66 14.00 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
Orasthin 4 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.
15.35 Uhr Spontangeburt.

Kind: Mädchen 3600g ; KL 52 cm ; KU 35 cm ; SchuU 40 cm..
Beurteilung: reif.

Vernix: +	Labien: klaffen
Lanugo: +	Fingernägel: überstehend
Waschf.: +	Hautabsch.: -

Placenta: Vollständig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
14.9.	0,282 0,298	98 % 98 %
ma	<u>0,290</u>	<u>98 %</u>
15.9.	0,336 0,318	100 % 100 %
ma	<u>0,327</u>	<u>100 %</u>

Fall 8:

Patientin R.G.; 25 Jahre ; II. Gravidität

1959 Spontanentbindung eines gesunden Kindes.

Regel: 28 - 30 Tage, 3 Tage lang, normal.

L.P.: 20.12.65 EKB: Ende April 66 E.T.: 27.9.66

Entbindung: 9.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Anfangs leichte Emesis, Verdacht auf Übertragung.

Amnioskopiebefunde:

8.10.66 Unauffällig, wenig Fruchtwasser

Geburtsverlauf:

8.10.66 21.00 Uhr Blasensprung

9.10.66 3.20 Uhr Beginn der Preßwehen

3.30 Uhr Spontangeburt.

Kind: Mädchen 3480 g; KL 50 cm ; KU 34 cm ; SchuU 39 cm.

Beurteilung: Reif.

Vernix: -

Labien: schließen

Lanugo: -

Fingernägel: überstehend

Waschf.: +

Hautabsch.: +

Placenta: Unvollständig, Nachtastung.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
8.10.	0,476 0,472	100% 100%
	ma <u>0,474</u>	ma <u>100%</u>
9.10.	0,480 0,496	100% 100%
	ma <u>0,488</u>	<u>100%</u>

Zu Abbildung 4 - Fall 1 - 5

Fall 1 wurde schon unter Abbildung 3/Fall 7 aufgeführt. Da die graphischen Abbildungen unter dem Gesichtspunkt der Schwangerschaftsdauer post mentruationem dargestellt wurden, wurde dieser Fall aus optischen Gründen in Abbildung 4 wiederholt.

Fall 3 (der Abbildung 4) wurde aus den oben angeführten Gründen bereits unter Abbildung 3/Fall 8 besprochen.

Fall 2:

Patientin M.S.; 18 Jahre; I. Gravidität

1963 Bauchfell- und Eierstockentzündung.

Regel: 28 - 30 Tage, 3 - 4 Tage lang, normal.

L.P.: 9.12.65, normal EKB Ende April E.T.: 15./17.9.66
8. 1.66, ganz schwach Entb.: 2.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Emesis, Verdacht auf Übertragung.

Amnioskopiebefunde:

26.9.66 unauffällig

28.9.66 unauffällig, wenig Fruchtwasser

f
Geburtsverlauf:

27.9.66 8.00 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
Orasthin 4 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.
13.00 Uhr 15 Tr./min.
14.00 Uhr 2. Tropfinfusion
Orasthin 8 i.E /500 ccm, 10 Tr./min.
17.30 Uhr Tropfinfusion wird abgesetzt
2.10.66 2.30 Uhr Blasensprung
8.35 Uhr Spontangeburt

Kind: Mädchen 3470g ; KL 50 cm ; KU 36 cm ; SchuU 39 cm

Beurteilung: Überreif

Vernix: -

Labien: schließen

Lanugo: -

Fingernägel: Überstehend

Waschf.: +

Hautabsch.: +

Placenta: Vollständig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte		Oxytocinabbau	
26.9.	0,378	0,370	95%	95%
	ma	<u>0,374</u>	ma	<u>95%</u>
27.9.	0,380	0,378	96%	96%
	ma	<u>0,379</u>	ma	<u>96%</u>
28.9.	0,390	0,380	96%	96%
	ma	<u>0,385</u>		<u>96%</u>
2.10.	0,423	0,429	100%	100%
	ma	<u>0,426</u>		<u>100%</u>

Fall 4:

Patientin L.A.; 18 Jahre; I. Gravidität

In der Anamnese keine Besonderheiten.

Regel: 28 Tage, 5 Tage lang, normal.

L.P.: 27.12.65 EKB Mitte Mai 66 E.T.: 4.10.66
Entbindung: 20.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Anfangs Emesis, Verdacht auf Übertragung.

Amnioskopiebefunde:

19.10.66 wenig klares Fruchtwasser

Geburtsverlauf:

20.10.66 8.45 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
Orasthin 4 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.
10.00 Uhr Blasensprung, reichlich altmekoniumhaltiges Fruchtwasser
15.00 Uhr KHT steigen auf 172/min.
15.30 Uhr KHT fallen unter 100/min.,
Entbindung per sectionem, Indikat.:
Schlechte kindl. Herztöne, Mißverhältnis zw. kindl. Kopf u. mütterl. Becken.

Kind: Mädchen 3250g ; KL 51 cm ; KU 38 cm ; SchuU 38 cm.

Beurteilung: Reif

Vernix: ++

Labien: klaffen

Lanugo: +

Fingernägel: gleich

Waschf.: -

Hautabsch.: -

Placenta: Zahlreiche Infarkte.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
20.10.	0,345 0,345	99% 99 %
10 Uhr ma	<u>0,345</u>	<u>99%</u>
16 Uhr	0,235 0,255	96% 96 %
ma	<u>0,245</u>	<u>96%</u>

Fall 5:

Patientin M.R.; 25 Jahre; I. Gravidität

Angeblich Herbst 1965 Feststellung eines Morbus Steenberg.

Probeexcision eines Lymphknotens anfangs Dez. (II. Med.

Klinik). Histol. gesicherte Lymphogranulomatose, Hodgkin!

Regel: 30 - 32 Tage, 5 - 6 Tage lang, normal.

L.P.: 25.11.65 EKB Mitte April 66 E.T.: 1. - 5.9.66

Entbdg.: 20.9.66

Schwangerschaftsverlauf: Unauffällig, Verdacht auf Übertragung.

Amnioskopiebefunde:

15.9.66 wenig, noch klares Fruchtwasser

Geburtsverlauf:

20.9.66 3.20 Uhr Blasensprengung

3.40 Uhr Spontangeburt

Kind: Mädchen 3850g ; KL 51 cm ; KU 36 cm ; SchuU 38 cm

Beurteilung: reif

Vernix: -

Labien: klaffen

Lanugo: -

Fingernägel: gleich

Waschf.: -

Hautabsch.: (+)

Placenta: Vollständig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte		Oxytocinabbau	
19.9.	0,301	0,307	98 %	100 %
	ma	<u>0,304</u>	ma	<u>99 %</u>
20.9.	0,314	0,314	95 %	97 %
	ma	<u>0,314</u>	ma	<u>96 %</u>

Zu Abbildung 5 - Fall 1 - 5

Fall 1:

Patientin S.M.; 23 Jahre; III. Gravidität
1964 und 1965 Spontanentbindungen gesunder Kinder.

Regel: 32 Tage, 7 Tage lang, normal.

L.P : 20.12.65 EKB Anfang Mai E.T.: 27.-30.9.66
Entbdg.: 17.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Unauffällig, Verdacht auf Über-
tragung.

Amnioskopiebefunde:

10.10.66 reichlich, klares Fruchtwasser
12.10.66 wenig klares Fruchtwasser, Vernix

Geburtsverlauf:

15.10.66 Fruchtblase gesprungen
17.10.66 Spontangeburt.

Kind: Mädchen 2800g ; KL 48 cm ; KU 32,5 cm ; SchuU 37 cm.

Beurteilung: Nahezu reif.

Vernix: ++	Labien: klaffen
Lanugo: +	Fingernägel: gleich
Waschf.: -	Hautabsch.: -

Placenta: Placenta adhaerens, manuell gelöst, Defekte.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte		Oxytocinabbau	
12.10.	0,143	0,135	--	--
	ma	<u>0,139</u>	--	--
17.10.	0,157	0,173	--	--
	ma	<u>0,165</u>	--	--

Fall 2 (Abbildung 5) wurde schon unter Abbildung 4/Fall 4
besprochen.

Fall 3 (Abbildung 5) wurde schon unter Abbildung 4/Fall 5
besprochen.

Es liegen hierfür die gleichen Gründe vor, wie schon auf
Seite 72 erläutert.

Fall 4:

Patientin N.A.; 26 Jahre; III. Gravidität

1962 Abortus mens III (Nachräumung), 1963 Spontanentbindung, angeblich 4 Wochen nach errechnetem Termin.
1954 Lungenentzündung.

Regel: 28 Tage, 4 - 5 Tage lang, normal.

L.P.: 11.12.65 EKB: 10.6.66 E.T.: 18.10.66
11. 1.66/1 Tag Entbindung: 8.11.66

Schwangerschaftsverlauf: Im August 66 fieberhafte Pyelonephritis; Verdacht auf Übertragung.

Amnioskopiebefunde:

8.11.66 mäßig viel grünliches Fruchtwasser, Vernix.

Geburtsverlauf:

8.11.66 13.15 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
ODA 4 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.
14.00 Uhr Blasensprengung, grünliches Fruchtw.
15.55 Uhr Spontangeburt,
16.30 Uhr manuelle Placentalösung.

Kind: Knabe 4230g ; KL 55 cm ; KU 38 cm ; SchuU 41 cm.

Beurteilung: Überreif.

Vernix: - Hoden: descendiert

Lanugo: - Fingernägel: überstehend

Waschf.: + Hautabsch.: +

Placenta: Manuell gelöst, o.B.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte		Oxytocinabbau	
7.11.	0,255	0,253	91%	94%
ma	<u>0,254</u>		<u>92,5 %</u>	
8.11.	0,235	0,235	90%	92%
ma	<u>0,235</u>		<u>91%</u>	

Fall 5:

Patientin H.A.; 25 Jahre; I. Gravidität

In der Anamnese keine Besonderheiten.

Regel: 30 Tage, 6 Tage lang, normal.

L.P.: 30.12.65 EKB: Anfang Juni 66 E.T.: 7./9.10.66

Entbindung: 26.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Unauffällig.

Amnioskopiebefunde:

19.10./21.10. reichlich klares Fruchtwasser, Vernix.

23.10. Fruchtblase gesprungen, erbsbreiartiges Fruchtw.

Geburtsverlauf:

24.10.66 17.00 Uhr Tropfinfusion wird angelegt
Syntocinon 4 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.

25.10.66 0.45 Uhr 15 Tr./min.

7.30 Uhr 2. Tropfinfusion wird angelegt
Syntocinon 6 i.E./500 ccm, 8 Tr./min.

13.00 Uhr 3. Tropfinfusion wird angelegt
Syntocinon 8 i.E./500 ccm, 10 Tr./min.

18.00 Uhr Tropfinfusion wird abgesetzt.

26.10.66 17.00 Uhr Kindl. HT 160-176/min.

18.00 Uhr Entbindung per sectionem. Indikation:
Vorzeitiger Blasensprung, erbsbreiarti-
ges Fruchtwasser, primäre und sekundäre
Wehenschwäche, Geburtsstillstand nach
Eröffnungsperiode.

Kind: Mädchen 3150g; KL 51 cm ; KU 35 cm ; SchuU 38 cm.

Beurteilung: Überreif.

Vernix: ++ Labien: schließen

Lanugo: + Fingernägel: Überstehend

Waschf.: + Hautabsch.: -

Placenta: Reichlich infarkte, Eihäute manuell gelöst.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
25.10.	0,666 0,668	96% 98%
	ma <u>0,667</u>	ma <u>97%</u>
26.10.	0,586 0,600	93% 99%
	ma <u>0,593</u>	ma <u>96%</u>

Die in der Folge beschriebenen beiden Fälle sind nicht graphisch dargestellt, da einerseits zu wenig Meßergebnisse vorlagen, andererseits die Entbindungstermine nicht in die chronologische Einteilung eingegliedert werden konnten.

Dennoch erscheinen die Fälle auch im Rahmen dieser Arbeit interessant, da es sich um zwei Schwangere mit Diabetes mellitus handelt.

Patientin K.E.; 26 Jahre; I. Gravidität

Seit 1954 labiler Diabetes mellitus mit diabetischer Nephropathie. Starker Kinderwunsch.

Regel: 32 Tage, 8 Tage lang, normal.

L.P.: 21.1.66 EKB: 12.6.66 E.T.: 21.10.66
Entbindung: 12.9.66

Schwangerschaftsverlauf: Emesis, Insulin-Behandlung.

Rö.-Befund: Hydramnion.

Geburtsverlauf:

12.9.66 Entbindung per sectionem .
Indikation: Beginnende Herztonalteration
bei II. dorso-inferiorer Querlage, röntg.
Hydramnionbefund.
Mekoniumhaltiges Fruchtwasser.

Kind: Knabe 1280g ; KL 37 cm.

Beurteilung: Unreif, Exitus.

Placenta: Z.T. Fibrose des Zellgewebes, zahlreiche Infarkt-
knötchen.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte	Oxytocinabbau
12.9.	0,157 0,163	95% 95 %
ma	<u>0,160</u>	ma <u>95%</u>

Patientin T.E.; 27 Jahre ; II. Gravidität

Diabetes mellitus seit dem 12. Lebensjahr, Insulin-Medikation. 1965 Entbindung per sectionem.

Regel: 30 - 31 Tage, 4 Tage lang, normal.

L.P.: 7.2.66

EKB: ?

E.T.: 14.11.66

Entbindung: 12.10.66

Schwangerschaftsverlauf: Schwer einstellbarer Diabetes mellitus.

Geburtsverlauf:

12.10.66

Entbindung per sectionem.

Indikation: Diabetes mellitus.

Kind: Mädchen 3000g ; KL 47 cm ; KU 32 cm ; SchuU 39 cm

Beurteilung: Fast reif.

Vernix: ++

Labien: schließen

Lanugo: -

Fingernägel: gleich

Waschf.: -

Hautabsch.: -

Placenta: Manuelle gelöst, unauffällig.

Meßergebnisse:

	Extinktionswerte		Oxytocinabbau	
11.10.	0,240	0,240	-	-
	ma	<u>0,240</u>		-
12.10.	0,250	0,256	-	-
	ma	<u>0,253</u>		-

DISKUSSION DER EINZELNEN FÄLLE IM ZUSAMMENHANG MIT
DEN GEFUNDENEN 3, 4, 1, ? - SERUM-OXYTOCINASE-
AKTIVITÄTSWERTEN

Beim Betrachten der Abbildungen der chemisch und biologisch gefundenen Meßergebnisse zeigt sich, daß die Werte der einzelnen Fälle entweder ansteigen, gleich hoch bleiben oder absinken. Bei einem Fall z.B. (Abb.3, Fall 5) zeigt sich auch zuerst ein Anstieg, dann ein leichter und zuletzt ein starker Abfall der Aktivitätswerte. Insgesamt ergibt sich also ein recht verschiedenartiger Verlauf der Kurven.

Diese Beobachtung steht nun scheinbar in einem Widerspruch zu der vorher getroffenen Feststellung, daß die Serumoxytocinase-Aktivität der Schwangerschaftsdauer entsprechend bis zur 36. Woche stetig ansteigt, ab dann bis einige Stunden post partum plateauförmig gleich hoch bleibt und erst im Wochenbett wieder abfällt. Wie aber schon erwähnt, gilt dies für die komplikationslos verlaufende Schwangerschaft. In dieser Arbeit wurden aber nur bei Patientinnen die Serumoxytocinase-Aktivität untersucht, bei denen schon vor der Entbindung mit Komplikationen gerechnet werden konnte. Unter dieser Voraussetzung konnten auch Abweichungen erwartet werden, die den Beobachtungen von FRANCESCHELLI und LEONE (9), SEMM und BERNHARD (46) oder BABUNA und YENEN (2) entsprechen.

Bevor nun die einzelnen Ergebnisse diskutiert werden, soll eine Tabelle noch einmal die Beurteilung von Kind, Placenta und Fruchtwasser einerseits, den chemisch und biologisch gefundenen Aktivitätsspiegel-VERLAUF andererseits und den Entbindungstag jedes Falles in Zusam-

menhang bringen.

Daß die angeführten Schwangerschaftsdauerberechnungen teilweise eine gewisse Skepsis hervorrufen, läßt sich damit begründen, daß die Tragzeit meist nur auf Grund anamnestischer Erhebungen und dann post menstruationem errechnet werden konnten.

Abb.	Fall	chemisch	biologisch	Kd.-Beurtlg.	Placenta	Fruchtwasser	Entbindg.
1	1	→	→	überreif	Infarkte	grünlich	272. Tg.
1	2	→	↗	überreif	Infarkte	erbsbreiart.	273. Tg.
1	3	↘	↗	reif	o.B.	o.B.	274. Tg.
1	4	↘	↗	reif	o.B.	o.B.	278. Tg.
2	1	→	↗	überreif	o.B.	leicht grünl.	279. Tg.
2	2	→	→	reif	o.B.	o.B.	280. Tg.
2	3	↗	→	reif	o.B.	o.B.	282. Tg.
2	4	↗	→	reif	o.B.	o.B.	285. Tg.
2	5	↗	↗	überreif	o.B.	o.B.	286. Tg.
3	1	→	↗	reif b.üherr.	o.B.	o.B.	288. Tg.
3	2	↘	↗	reif b.üherr.	o.B.	o.B.	289. Tg.
3	3	↘	↗	reif	o.B.	o.B.	288. Tg.
3	4	→	↗	überreif	o.B.	o.B.	291. Tg.
3	5	→	↗	nahezu reif	vorzeit.Plac.-Lösng.	übelriechend	292. Tg.
3	6	→	↗	reif	Infarkte	o.B.	292. Tg.
3	7	↗	↗	reif	o.B.	o.B.	292. Tg.
3	8	↗	↗	reif	o.B.	o.B.	294. Tg.

Abb.	Fall	chemisch	biologisch	Kd.-Beurtlg.	Placenta	Fruchtwasser	Entbindg.
4	2	↑	↑	überreif	o.B.	o.B.	297. Tg.
4	4	↓	↑	reif	zahlr. Infarkte	altmekoniumhalt.	297. Tg.
4	5	→	↑	reif	o.B.	o.B.	299. Tg.
5	1	↑	↑	nahezu reif	adhaerens	o.B.	302. Tg.
5	4	↑	↑	überreif	adhaerens	grünlich	302. Tg.
5	5	↑	↑	überreif	Infarkte	erbsbreiartig	302. Tg.
-	K.E.	↑	↑	unreif	Fibrose und Infarkte	mekoniumhaltig	234. Tg.
-	T.E.	↑	↑	fast reif	o.B.	o.B.	252. Tg.

Will man nun aus der Tabelle auf eine Aussage schließen, so wird man versuchen, gleichartige KIND-, PLACENTA-, FRUCHTWASSER-Beurteilungen in ein Verhältnis zu den labortechnisch gefundenen Werten zu bringen.

I) Reife Kinder, Placenta und Fruchtwasser o.B. findet man unter Abb. 1/Fall 3 u. 4, Abb. 2/Fall 2, 3 u. 4, Abb. 3/Fall 3 u. 8 und Abb. 4/Fall 5. Hierzu kann man auch den Fall T.E. rechnen, wenn man berücksichtigt, daß die Patientin auf Grund des diabetischen Krankheitsbildes am 252. Tag post menstr. per sectionem entbunden wurde und das Kind nahezu reif, also der Schwangerschaftsdauer entsprechend reif geboren wurde.

Bei all diesen Fällen hat das Kurvenbild der Serumoxycocinase-Aktivitätswerte einen steigenden Verlauf. Ausnahmen bilden nur Abb. 1/Fall 4, so die chemischen Werte nach anfänglichem Ansteigen abfallen, Abb. 2/Fall 2 und Abb. 4/Fall 5, wo die biologischen Werte leicht abfallen (2% bzw. 3%).

Ob diese Beobachtungen bei Abb. 1/Fall 4 mit dem Krankheitsbild des latenten Diabetes und bei Abb. 4/Fall 5 mit der Lymphogranulomatose in Zusammenhang gebracht werden können, muß hier völlig offen gelassen werden.

Die Beobachtung bei Abb. 2/Fall 2 und Abb. 4/Fall 5 zeigt mit 2 bzw. 3 % einen sehr geringen Abfall, so daß man ihn wohl mit der normalen Fehlergrenze erklären kann.

Insgesamt bestätigt sich durch diese Beobachtungen, daß die Serumoxycocinase-Aktivität bei komplikationslosem

Schwangerschaftsverlauf nicht vor dem Wochenbett absinkt.

II) Überreife Kinder, Placentainfarkte und verfärbtes Fruchtwasser findet man unter Abb. 1/Fall 1 u. 2, Abb. 5/Fall 4 u. 5.

Bei all diesen Fällen hat das Kurvenbild der Serumoxycinase-Aktivitätswerte einen fallenden Verlauf. Eine Ausnahme bildet nur Abb. 1/Fall 2, bei dem durch die biologische Methode gefundenen Werte leicht ansteigen (3%), die durch die chemische Methode gefundenen Werte aber um 12% abfallen.

Insgesamt zeigt sich, daß ^mFällen, bei denen sicherlich auf Grund der placentaren Insuffizienz (Infarktknötchen!) eine kindliche Schädigung (Überreif, Fruchtwasserverfärbung) vorliegt, die Serumoxycinase-Aktivitätswerte abfallen.

Zwischen diesen beiden Extremgruppen, dem komplikationslosen und pathologischen Schwangerschaftsbild zeigen sich eine Anzahl von Zwischenstadien. Es handelt sich entweder um reife Kinder, bei denen die Placenta aber Infarktknötchen zeigte oder Überreife Kinder, bei denen die Placenta und das Fruchtwasser ohne Befund waren.

III) Überreife Kinder findet man auch unter Abb. 2/Fall 1 u. 5, Abb. 3/Fall 1, 2 u. 4 und Abb. 4/Fall 1.

Bei all diesen Fällen sinkt das Kurvenbild der chemisch gewonnenen Aktivitätswerte ab mit Ausnahme bei Abb. 4/Fall 1. Hier steigt der Wert um 11%. Die biologischen

Werte steigen ebenfalls bei Abb. 2/Fall 1 u. 5 um 3 bzw. 2%, bei Abb. 3/Fall 1 um 4% und Abb. 4/Fall 1 um 2 %.

Eine Erklärung findet sich für das Bild bei Abb. 4/Fall 1 nicht und diese Beobachtung muß im Gesamtergebnis als Ausnahme gewertet werden.

Eine gewisse Schädigung des Kindes hat in allen übrigen Fällen sicher vorgelegen, da teilweise verfärbtes Fruchtwasser beobachtet wurde.

IV) Reife Kinder und Infarkte in der Placenta findet man unter Abb. 3/Fall 6 und Abb. 4/Fall 4.

Im ersten Fall steigen sowohl die chemisch als auch biologisch gefundenen Aktivitätswerte an. Es zeigt sich auch keine Fruchtwasserverfärbung. Wahrscheinlich kann man in diesem Falle annehmen, daß die geringen Infarkte noch keine bedeutende Funktionseinschränkung des feto-maternalen Stoffaustausches zur Folge hatten.

Im zweiten Fall sinken beide Werte stark ab. Hier deutet das altniekoniumhaltige Fruchtwasser zweifellos auf eine gewissen kindliche Schädigung auf Grund einer relativen placentaren Organinsuffizienz.

V) Nahezu reife Kinder findet man unter Abb. 3/Fall 5 und Abb. 5/Fall 1.

Bei Abb. 5/Fall 1 läßt sich die Unreife des Kindes bei einer Entbindung am 302. Tag nur mit falschen Menstruationsangaben der Patientin erklären.

Bei Abb. 3/Fall 5 ist das zuerst ansteigende, dann leicht abfallende und schließlich stark abfallende Kurvenbild

sowohl der chemisch als auch biologisch gefundenen Aktivitätswerte interessant. Die vorzeitige Lösung der Placenta marginalis von der Uteruswand machte einen Übertritt der in der Placenta gebildeten 3, 4, 1, ? - Serumoxytocinase in das mütterliche Serum unmöglich. So zeigt sich eine abfallende Kurve ähnlich dem Bild post partaler Werte.

VI) Bei Abb. 1/Fall 4 und Fall K.E. und T.E. handelt es sich um Patientinnen mit dem Krankheitsbild des Diabetes mellitus.

Das Kind bei Abb. 1/Fall 4 war reif, Placenta und Fruchtwasser ohne Befund. Die Aktivitätswerte lagen über 5 mg pro 100 ml β -Naphthylamin.

Bei Fall T.E. findet man ein fast reifes Kind, Placenta und Fruchtwasser ohne Befund. Die Aktivitätswerte lagen um 3 mg pro 100 ml β -Naphthylamin, also unter 5 mg.

Bei Fall K.E. findet man ein unreifes Kind, eine fibröse Placenta voll Infarkten und mekoniumhaltiges Fruchtwasser. Die Aktivitätswerte lagen ebenfalls um 3 mg pro 100 ml β -Naphthylamin und das Oxytocinabbauvermögen bei 95 %.

Stellt man die Kurvenbilder gegenüber, die man mit der biologischen und mit der chemischen Methode gefunden hat, zeigt sich eine gewisse Diskrepanz im Verlauf. In sieben der untersuchten Fälle, das entspricht 28 %, ergibt sich ein konträrer Verlauf des Kurvenbildes. Diese Diskrepanz ist sehr hoch.

Bei der Beurteilung der beiden Methoden gegeneinander muß man aber berücksichtigen, daß einerseits der Oxytocinasespiegel am Ende der Schwangerschaft relativ am höchsten ist und somit fast in jedem Fall das Oxytocinabbauvermögen 90 - 100 % beträgt, andererseits der Fremdeiweißreiz bei den Rattenuteri in vitro auch schon eine gewissen Kontraktion bewirken kann.

Betrachtet man die Einzelwerte beider Methoden, so zeigt sich, daß eine geringe chemisch gefundene Oxytocinaseaktivität ebenso wie eine hohe Aktivität einem Abbauvermögen des Oxytocins von 90 - 100 % entsprechen kann.

Diese Beobachtung entwertet etwas die Mitteilungen von FRANCESCHELLI (9), da nicht ein einmalig gefundener Wert auf Grund seiner Höhe eine Aussage über den Zustand der fetoplacentaren Einheit machen kann.

Vielmehr erscheint es auf Grund der Ergebnisse dieser Arbeit wahrscheinlich, daß bei Absinken der Serumoxytocinase-Aktivitätswerte (in laufenden Messungen gefunden), die durch die eine oder andere Methode gefunden wurden, eine Schädigung der placentaren Einheit oder ein Gefahrenzustand für das Kind für wahrscheinlich, bei Absinken der Werte beider Methoden jedoch als gesichert.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Zu Beginn wird die Bedeutung der Schwangerschaftsüberwachung und Schwangerenfürsorge für Mutter und Kind aufgezeigt, die Gefahren einer medikamentösen Behandlung von Schwangerschaftsbeschwerden beleuchtet und auf das Verhältnis von kindlicher und mütterlicher Morbidität und Mortalität zur Häufigkeit der Klinikentbindung und Kliniküberwachung hingewiesen. Die besondere Bedeutung, die der Placenta als feto-maternales Überträgerorgan zukommt, wird herausgestellt.
2. An Hand der Literatur wird versucht, eine Definition der Placentainsuffizienz und deren Bedeutung und Pathophysiologie zu erläutern. Weiterhin wird eine Übersicht über die wichtigsten diagnostischen Methoden der Placentainsuffizienz gegeben, wobei vor allem auf die feto-placentare Einheit hingewiesen wird.
3. Hier wird an Hand von Literatur das sog. Hypophysenhinterlappenhormon Oxytocin besprochen und in Frage gestellt, ob es als Molekül allein oder als Makromolekül zusammen mit dem Vasopressin im Serum vorkommt. Funktionell kann man vier Aussagen machen: Es bewirkt bei der Uterusmuskulatur eine Kontraktion, bei der Milchdrüse eine Expression, bei der Niere je nach Dosis eine Hemmung oder Förderung der Diurese und in den Blutgefäßen eine Drucksenkung. Unter diesem Gesichtspunkt wird die geburtshilfliche Bedeutung des Oxytocins dargelegt.

Das oxytocininaktivierende Ferment 3, 4, 1, ? -Serumoxytocinase wird in seiner Chemie und Funktion näher dargelegt. Hierbei zeigt sich die Placenta als Bildungsstätte der 3, 4, 1, ? - Serumoxytocinase. Methoden zur Bestim-

mung der Serumoxytocinase-Aktivität werden beschrieben und auf die geburtshilfliche Bedeutung dieses Ferments hingewiesen.

4. Die genauen Kenntnisse über die Serumoxytocinase-Aktivität bei komplikationslosem Verlauf einer Schwangerschaft sind Anlaß dazu, bei den Versuchen für diese Arbeit nur bei Patientinnen Untersuchungen durchzuführen, bei denen schon vor der Entbindung entweder ein Verdacht auf Übertragung bestand oder ein Diabetes mellitus, sowie eine Hypertonie, ein Zustand nach Sectio oder verdächtige Amnioskopiebefunde eine Geburtskomplikation vermuten ließen. Um mit der chemischen Methode die Aktivität messen zu können, wurde zuvor eine neue Eichkurve für den EPPENDORF-Photometer bei 578 μ und 546 μ angefertigt. Außer der chemischen Methode gelangt auch die biologische Methode zur Anwendung, um die Aktivität der Serumoxytocinase zu beurteilen.

In je 5 Abbildungen werden die chemisch und biologisch gefundenen Werte dargestellt.

Zum besseren Verständnis der Auswertung der Uteruskontraktionen werden 4 Originalbeispiele mit Beurteilung gebracht.

5. Die Darstellung der Fälle erfolgt unter anamnestisch- und klinisch gefundenen Erhebungen sowie durch Aufstellung der Meßergebnisse.

Für die Beurteilung des Kindes werden neben Gewicht und Größe die sog. Rungeschen Zeichen berücksichtigt.

Die Amnioskopiebefunde und Placentabeurteilungen finden besondere Aufmerksamkeit.

6. Die Diskussion der einzelnen Fälle geschieht unter dem Gesichtspunkt gleichartiger Kind-, Placenta- und Fruchtwasserbeurteilung und den labortechnisch gefundenen Werten.

Bei komplikationslosem Schwangerschaftsverlauf zeigen sich im Kurvenbild ansteigende chemische und biologische Werte.

Bei übertragenen Kindern kombiniert mit Placentainfarkten und verfärbtem Fruchtwasser findet man stets sinkende Serumoxytocinase-Aktivitätswerte.

Bei überreifen Kindern ohne Placentaschädigung und bei reifen Kindern mit Placentaschädigung wird bei gleichzeitig abfallendem Kurvenbild eine relative placentare Organinsuffizienz angenommen.

Eine vorzeitige Placentalösung manifestiert sich in einem abfallenden Kurvenbild.

Gesondert werden drei Fälle mit dem Krankheitsbild des Diabetes mellitus in Zusammenhang mit den gefundenen Fermentaktivitätswerten beleuchtet.

Insgesamt erscheint es auf Grund der in laufenden Messungen gefundenen absinkenden Serumoxytocinase-Aktivitätswerte möglich, einen Gefahrenzustand des Kindes oder eine Schädigung der fetoplacentaren Einheit als gegeben anzunehmen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALVAREZ, H.
"La biopsia placentaria"
Arch.Ginec.Obstet. 19/1961/3
2. BABUNA, C. und YENEN, E.
"Enzymatic determination of placental function"
Amer. J. Obstet. Gynec. 8/1966/925
3. BERDE, B. und CERLETTI, A.
"Über die antidiuretische Wirkung von synthetischem
Oxytocin im Wasserdiureseversuch an Ratten".
Helv. physiol. pharmacol. Acta 14/1956/129
4. CASSMER, O.
"Hormon production of the isolated human placenta".
Acta endocr.(Kbh) Suppl. 45/1959
5. CSÖMÖR, S., DÖMÖTÖRI, J., PÁL M., und SCINNYAI, M.
"Neue Aufgaben (Steigerung der SGOT Aktivität) zur
Diagnose der Übertragung".
Zbl. Gynäc. 85/1963/1866.
6. DÖDERLEIN, G.
"Ärztliche Schwangerschaftsüberwachung".
Med. Klinik 19/20/1942.
7. DÖRING, G.K.
"Die Übertragenen Schwangerschaft".
Mat. Med. Nordmark XVIII/1966/693.
8. FEKETE, K.
"Gibt es während der Schwangerschaft ein aktives Hypo-
physehinterlappenhormon im Blute?"
Endokrinologie 10/1932/16

9. FRANCESCHELLI, A. und LEONE, U.
"La cistino-aminopeptidasi (ossitocinasi) nella gravidanza oltre il termine".
Monit. obstet-ginec. 35/1964/82.
10. GRUENWALD, P.
"Chronic fetal distress and placental insufficiency".
Biol. Neonat. (Basel) 5/1963/215.
11. HELBING, W.
"Pathologie der Frühschwangerschaft".
In: SCHWALM, H. und DÜDERLEIN, G.
"Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe"
Bd. V, S. 9, München 1966, Urban Schwarzenberg-Verlag.
12. HELLMAN, L.M., MORTON, G.M., TOLLES, W.E. u. FILLISTI, L.P.
"A computer analysis of the atropin test for placental function".
Amer. J. Obstet. Gynec, 85/1963/610.
13. HÖRMANN, G. und LEMTIS, H.
"Die menschliche Placenta".
In: SCHWALM, H. und DÜDERLEIN, G.
"Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe"
Bd. III, S. 559, München 1966, Urban-Schwarzenberg-Verlag.
14. HÖRMANN, G. und LEMTIS, H.
"Die menschliche Placenta".
dto. - Bd. III, S. 568.
15. ICHALIOTIS, S.D. et LAMERINOPOULOS Th.C.
"Les corrélations entre le poids du placenta et le taux de l'oxytocinase du sérum".
Gynéc. et Obstét 63/1964/543.

16. JACINA, J., MATĚJOVÁ, E., TISCHLER, V., ŽHORÁK, C.
und KOMOVÁŠ, M.
"Serum-Enzyme bei Müttern während der Geburt und bei
Neugeborenen".
Zbl. Gynäk. 87/1965/967.
17. JONES, A.M. und SCHLAPP, W.
"Action and Fate of Pituitary Extracts".
J. Physiol. (London) 87/1936/144.
18. JUNG, H.
"The effects of oxytocin on the mechanism of uterine
excitation".
In: CALDEYRO-BARCIA, R. und HELLER, H.
"Oxytocin"
S. 87 - New York - Oxford - London - Paris/1961.
19. KAUFMANN, H.J.
"Die Gefährdung des Neugeborenen durch Medikamente".
Pädiat. Prax. 4/1965/1-6.
20. KUBLI, F.
"Fetale Fahrenzustände und ihre Diagnose".
S. 12 Georg Thieme-Verlag Stuttgart/1966
21. KUBLI, F.
dto. - S. 18
22. KUBLI, F.
dto. - S. 53
23. KUBLI, F.
"Serumfermentuntersuchungen bei Toxikose. LDH und GOT".
Arch. Gynäk. 194/1961/413.

24. LITTLE, W.
"Serum lactic dehydrogenase in pregnancy".
Obstet. and Gynec. 13/1959/152.
25. LIVERMOOR, A.H. and DU VIGNEAUD, K.
"Preparation of high potency oxytonic material by
use of counter-current distribution".
J. biol. Chem. 180/1949/365.
26. MARTIUS, G.
"Die pränatalen Schädigungen des Kindes".
In: SCHWALM, H. und DÜDERLEIN, G.
"Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe"
Bd. III, S. 69, München 1966, Urban-Schwarzenberg-Verlag.
27. MARTIUS, G.
dto., Bd. III, S. 140.
28. MÜLLER-HARTBURG, W., NESVABDA, H. und TUPPY, H.
"Die Anwendung einer chemischen Methode zur Bestimmung
des Oxytocinspiegels im Schwangerenserum".
Arch. Gynäk. 191/1959/442.
29. NOACK, H.
"Meclicin".
Zbl. Gynäk. 85/1963/938.
30. PAGE, E.W.
"The Value of Plasma Pitocinase Determination in
Obstetrics."
Amer. J. Obstet. Gynec. 52/1946/1014.
31. PSCHYREMBEL, W.
"Praktische Geburtshilfe"
11. Auflage, S. 1, Walter de Gruyter & Co., Berlin 1966.

32. PSCHYREMBEL, W.
dto., S. 621.
33. PSCHYREMBEL, W.
dto., S. 767.
34. SALING, E.
"Neue Grundlagen für die Indikation zur operativen
Geburtsbeendigung".
III. Weltkongress Geburtsh. Gynäk. Wien 1961, Procce-
dings Nr. 425.
35. SALING, E.
"Erstmalige Blutgasanalysen und pH-Messungen am Feten
unter der Geburt und die klinische Bedeutung dieses
neuen Verfahrens".
Arch. Gynäk. 198/1962/82.
36. SCHREINER, W.E.
"Die Bedeutung der Placenta beim fetomaternalen Stoff-
austausch."
Mat. Med. Nordmark XVIII/1966/656.
37. SEMM, K.
"Fermente, Hormone, Vitamine in der Geburtshilfe".
In: SCHWALM, H. und DÖDERLEIN, G.
"Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe"
Bd. IV, S. 126, München 1966, Urban-Schwarzenberg-Verlag.
38. SEMM, K.
dto., Bd. IV, S. 153
39. SEMM, K.
dto., Bd. IV, S. 215

40. SEMM, K.
dto., Bd. IV, S. 219
41. SEMM, K.
dto., Bd. IV, S. 221
- 41a. SEMM, K.
"Der Oxytocin - Oxytocinase - Haushalt unter besonderer Berücksichtigung des Wehen-Problems".
Monographie 1958
42. SEMM, K.
"Der Einfluß von Oxytocin und Oxytocinase auf die Uterus-muskulatur".
Gynäkologentagung 1959, VEB Georg Thieme, Leipzig 1962.
43. SEMM, K.
"Der Abbau von Hypophysenhinterlappenhormon durch pflanzliche Enzyme".
Arzneim.-Forsch. 12/1962/252
- 43a. SEMM, K.
"Serum - Oxytocinase - Aktivität in der Placenta".
Arch. Gynäk. 199/1963/265
44. SEMM, K.
"Oxytocin: Abbau durch Enzyme".
Gynaecologia (Basel) 159/1965/61.
45. SEMM, K.
"Die Standardisierung von Hypophysenhinterlappen-Extrakten am isolierten Rattenuterus".
Arch. exp. Path. und Pharmak. 220/1953/447.

46. SEMM, K. und BERNHARD, J.
"Zur Diagnostik des placentaren Stoffwechsels durch
die Serumoxytocinase-Bestimmung im mütterlichen Blut".
Arch. Gynäk. 199/1963/271.
47. SEMM, K. und WAIDL, E.
"Histochemische Untersuchungen über die Serumoxytocinase-
Bildung im menschlichen Trophoblasten".
Z.Geburtsh. Gynäk. 158/1962/165.
48. SEVELA, M. und SKÁCEL, K.
"Oxytocinasa za porodu".
Čs.Gynek. 38/1959/96.
49. SIMMER, H., EASTERLING, W.E., PION, R.J. und DIGNAM, W.J.
"Neutral C₁₉ steroids and steroid sulfates in human preg-
nancy. I. Identification of dehydroepiandrosteronesulfate
in fetal blood and quantification of this hormone in
cord arterial, cord venous and maternal peripheral blood
in normal pregnancies at term."
Steroids 4/1964/125.
50. SOMMER, K.
"Diagnostik und ärztliche Beratung in der Schwanger-
schaft".
In: SCHWALM, H. und DÖDERLEIN, G.
"Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe"
Bd. IV, S. 614, München 1966, Urban-Schwarzenberg-Verlag.
51. STARK, G. und OWEIS, E.
"Transaminasen (GOT, GPT) und Dehydrogenasen (LDH, MDH)
in normalen und pathologischen Placenten".
Geburtsh. u. Frauenheilkd. 23/1963/72.

52. STATISTISCHES BUNDESAMT
"Perinatale Mortalität".
In: Medical Tribune 3/1967/30.
53. STIG MELANDER
"Plasma oxytocinase activity. A methodological and clinical study with special reference to pregnancy".
Acta endocr.(Kbh.) Vol 48/Suppl.96.
54. TOWNSEND, L.
"Still birth in the state of Victoria 1953 to 1961".
Med. J. Austr. 49/1962/403.
55. TUPPY, H. und MICHEL, H.
"Über die chemische Struktur des Oxytocins".
Mschr.Chem. 84/1953/1011.
56. TUPPY, H. und NESVADBA, H.
"Über die Amino-peptidaseaktivität des Schwangerenserums und ihre Beziehung zu dessen Vermögen Oxytocin zu inaktivieren".
Mh. Chem. 88/1957/977.
57. DU VIGNEAUD, V., RESSLER, Ch. und TIPPETT, S.
"The sequence of aminoacids in oxytocin with a proposal for the structure of oxytocin".
J. biol. Chem. 205/1953/949.
58. WAIDL, E. und SEMM, K.
"Der Beginn der hypothalamischen Neurosekretion".
Arch. Gynäk. 192/1960/269.
59. WERLE, E. und EFFKEMANN, G.
"Über die oxytocinabbauende Fähigkeit des Schwangerenblutes".
Arch. Gynäk. 171/1941/286.

60. WERLE, E., HEVELKE, A. und BUTHMANN, K.
"Zur Kenntnis des oxytocinabbauenden Prinzips des Blutes".
Biochem. Z. 309/1941/270.
61. WERLE, E., SEMM, K. und ENZENBACH, R.
"Über Oxytocinase des Schwangerenblutes und der Erythrozyten".
Arch. Gynäk. 177/1950/211.
62. WERLE, E. und SEMM, K.
"Über die Oxytocinase des Schwangerenblutes".
Arch. Gynäk. 187/1956/449.
63. WERLE, E. und SEMM, K.
"Methode zur Schwangerschaftsdiagnose mit Bestimmung des Alters der Frucht".
Arch. Gynäk. 187/1956/106.
64. WILKIN, P.
"Effects of placental insufficiency on the fetus and new born".
Proc.Symp. on "Effect of Labor on the Fetus and Newborn"
Pergamon, Oxford 66.

LEBENS LAUF

Am 3. 7. 1942 wurde ich in Erlangen geboren als Sohn des Lehrbeauftragten und wissenschaftlichen Assistenten der Universitäts-Frauenklinik Erlangen, Dr. Max Brandl und seiner Ehefrau Berta, geb. Drescher. Seit 1947 lebe ich mit meinen Eltern in Amberg/Opf. Hier besuchte ich ab 1948 vier Jahre die Volksschule und ab 1952 neun Jahre das Humanistische Gymnasium, an dem ich im Juli 1961 die Reifeprüfung ablegte. Im Wintersemester 1961/62 begann ich an der Universität Erlangen das Medizinstudium, studierte im Sommersemester 1965 an der Universität Wien und seit dem Wintersemester 1965/66 an der Universität in München.

